



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian),
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym
oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą
obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-28/2013

Data ukończenia: 27 grudnia 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AE	– Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy
Agencja / AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKL	– Analiza Kliniczna wnioskodawcy
AUC	– pole pod krzywą
AWA	– Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	– Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy
BIA	– Analiza Wpływu na Budżet
BMI	– (ang. <i>Body Mass Index</i>) wskaźnik wagowo-wzrostowy BMI
CCV	– (ang. <i>cardiovascular adverse events</i>) sercowo-naczyniowe działania niepożądane
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. <i>confidence interval</i>) przedział ufności
CrI	– (ang. <i>credible interval</i>) odpowiedni k przedział ufności w analizie Bayesowskiej
DDD	– (ang. <i>Defined Daily Dose</i>) zdefiniowana dawka dzienna
FEV1	– (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>) - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FOR	– formoterol
FVC	– (ang. <i>forced vital capacity</i>) pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu
GKS	– glikokortykosteroidy
GLY	– bromek gl kopirronium
GUS	– Główny Urząd Statystyczny
IND	– indakaterol
IND 150	– indakaterol w dawce 150 mcg
IND 300	– indakaterol w dawce 300 mcg
ITT	– (ang. <i>intention-to-treat</i>) analiza zgodna z intencją leczenia
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	– (ang. <i>long acting β2-agonists</i>) długo działający agonści receptorów β -adrenergicznych
LAMA	– (ang. <i>long acting muscarinic antagonists</i>) - długo działające leki przeciwoholinergiczne
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
mMRC	– zmodyfikowana skala duszności wg British Medical Research Council
ONB	– Onbrez Breezhaler
PDE-4	– inhibitory fosfodiesterazy 4
PEF	– (ang. <i>peak expiratory flow</i>) szczytowy przepływ wydechowy
PEF	– (ang. <i>peak expiratory flow</i>) szczytowy przepływ wydechowy
PLC	– placebo
POChP	– przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPS	– the per protocol set
PTChP	– Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RK	– Rada Konsultacyjna
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RP	– Rada Przejrzystości
SABA	– (ang. <i>short acting β2-agonists</i>) krótko działające beta2-mimetyki
SAL	– salmeterol

SAMA	– (ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i>) krótko działający antagonistą receptora muskarynowego
SDDPI	– (ang. <i>single-dose dry powder inhaler</i>) jednodawkowy inhalator suchego proszku
SGRQ	– The ST. George's Respiratory Questionnaire
SSRI	– selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
TDI	– (ang. <i>Transition Dyspnea Index</i>) wskaźnik nasilenia duszności TDI
Technologia	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIO	– tiotropium
trough FEV1	– wartość FEV1 mierzona przy najniższym stężeniu leku
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
wGKS	– wziewne glikokortykosteroidy
ZN	– zdarzenia niepożądane

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	10
2.4. Problem zdrowotny	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej.....	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.....	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia.....	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	39
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	48
4. Ocena analizy ekonomicznej	49
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	49
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	50
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	56
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	56
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	60
5. Ocena analizy wpływu na budżet	60
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	63
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy.....	64
5.3.2. Obliczenia własne agencji	67
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	67
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	69
8.1. Rekomendacje kliniczne	69

8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	70
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.....	72
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	72
10. Opinie ekspertów.....	74
11. Kluczowe informacje i wnioski	75
12. Źródła	81
13. Załączniki	82

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

• **Onbrez Breezhaler 150 mcg:** MZ-PLR-460-19873-1/MKR/13, 31.10.2013 r.

• **Onbrez Breezhaler 300 mcg:** MZ-PLR-460-19872-1/MKR/13, 31.10.2013 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- **Onbrez Breezhaler 150 mcg**, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397;
- **Onbrez Breezhaler 300 mcg**, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738472.

Wnioskowane wskazanie:

W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- [redacted]
- [redacted]
- we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
- we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej, łącznie z analizą problemu decyzyjnego
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismami z dnia 31.10.2013 r., znak MZ-PLR-460-19873-1/MKR/13, dla dawki 150 mcg oraz MZ-PLR-460-19872-1/MKR/13, dla dawki 300 mcg, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych (odpowiednie do znaków zleceń):

- **Onbrez Breezhaler 150 mcg**, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397;
- **Onbrez Breezhaler 300 mcg**, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738472.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, wnioskowane produkty lecznicze mają być finansowane we wskazaniu: **w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).**

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 11.12.2013 r., znak AOTM-OT-4350-28(11)/KC/2013, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismami z dnia 12.12.2013 r., znak MZ-PLR-460-19873-2/MKR/13 (odnośnie dawki 150 mcg) oraz MZ-PLR-460-19872-2/MKR/13 (odnośnie dawki 300 mcg), Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 23.12.2013 r., pismami znak MZ-PLR-460-19873-3/MKR/13 (dawka 150 mcg) oraz MZ-PLR-460-19872-3/MKR/13 (dawka 300 mcg), Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA i uzupełnienie:

- Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;
- Analiza ekonomiczna indakaterolu (preparatu Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Onbrez Breezhaler® (indakaterolu maleinian) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP),
- Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indakaterolu maleinian),

W ramach przesłanych uzupełnień wnioskodawca przedłożył nową AWB (wersja z 17.12.2013 r.), oraz zaktualizowaną wersję arkusza kalkulacyjnego MS Excel dla AWB.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Oceniany produkt leczniczy Onbrez Breezhaler stanowi po raz drugi przedmiot oceny AOTM. W poniższej tabeli opisano wcześniejsze stanowisko RK z 8 listopada 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku maleinian indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz w ciężkiej postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowanej badaniem spirometrycznym z wartością FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, jako świadczenia gwarantowanego.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK
Stanowisko RK nr 75/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Onbrez Breezhaler (indacaterol maleate):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów POChP; - w leczeniu ciężkiej postaci POChP udokumentowanej badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową. <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady:</p> <ul style="list-style-type: none"> - indakaterol jest obiecującym nowym lekiem, który nie został jeszcze w wystarczający sposób przebadany (gł. pod kątem profilu bezpieczeństwa); - brak wyraźnej przewagi skuteczności indakaterolu nad komparatorami; - szeroki dostęp pacjentów do leków stosowanych w POChP.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Stanowiska RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM dotyczące technologii alternatywnych

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
Glikopironium	
Stanowisko RP nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	<p>RP uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), <u>z uwagi na brak większych korzyści klinicznych w porównaniu z tiotropium oraz większe koszty dla pacjenta.</u></p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Wyniki badań wykazują podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium, jak również ich zbliżone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. <u>Brak ewidentnej przewagi glikopironium nad tiotropium powoduje, że jego koszty zarówno dla płatnika jak i pacjenta powinny być takie same lub niższe od dotychczas dostępnego leku – tiotropium.</u></p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013 r	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide) we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> <u>Dostępne dowody naukowe wskazują na brak znamiennych korzyści klinicznych w porównaniu ze standardowo stosowanym tiotropium. Koszty stosowania produktu są natomiast dla pacjenta znacznie większe.</u></p>
Tiotropium	
Stanowisko RK nr 67/20/2010 z dnia 20 września 2010 r.	<p>RK uznała za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia Spiriva, ani zmianę w zakresie poziomu lub sposobu, czy warunków jego realizacji.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Zdaniem Rady, obecny sposób finansowania produktu leczniczego Spiriva zapewnia dostęp do leczenia pacjentom najbardziej potrzebującym jednocześnie ograniczając obciążenia dla budżetu płatnika publicznego. Rada uważa, że przedstawione dane nie uzasadniają potrzeby zmiany dotychczasowego sposobu finansowania produktu leczniczego Spiriva ze środków publicznych.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 33/2010 z dnia 20 września 2010 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, ani warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej Spiriva (tiotropium) we wskazaniu: ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Wnioskowana zleceniem zmiana sposobu finansowania oraz wynikające z niej zwiększenie zużycia leku skutkują wzrostem wydatków budżetowych płatnika publicznego o ok. 7,53 mln złotych w pierwszym roku oraz ok. 12,13 mln i ok. 17 mln złotych w latach kolejnych oraz zmniejszenie współpłacenia pacjenta o ok. 3,09 mln, 2,98 mln i 2,87 mln złotych w kolejnych latach.</p> <p><u>Przewidywany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z wprowadzeniem wnioskowanej zmiany finansowania tiotropium w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc skutkuje brakiem rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie proponowanych rozwiązań.</u></p>
Indakaterol	
Stanowisko RK nr 75/23/2010 z dnia 8 listopada 2010 r.	<p>RK uznaje za niezasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Onbrez Breezhaler (indacaterol maleate): w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); w leczeniu ciężkiej postaci POChP udokumentowanej badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą</p>

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>rozkurczową.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Rada uznała, że indakaterol jest lekiem nowym, obiecującym, ale jeszcze niewystarczająco przebadanym, zwłaszcza pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Biorąc pod uwagę brak wyraźnej przewagi skuteczności indakaterolu nad komparatorami oraz fakt szerokiego dostępu pacjentów do leków stosowanych w POChP, Rada nie uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Onbrez Breezhaler jako świadczenia gwarantowanego.</p>
<p>Stanowisko RP nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsulek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Aktualne rekomendacje GOLD 2011 nie preferują żadnego pojedynczego sposobu leczenia u chorych na ciężką postać POChP, bowiem wykazują one podobną skuteczność kliniczną. Brak badań dokumentujących wpływ indakaterolu na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP i śmiertelności w tej grupie pacjentów w porównaniu z obecnymi komparatorami. Nie ma również uzasadnienia do ograniczenia wskazań leczenia indakaterolem do ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, gdyż podobną skuteczność wykazuje w postaci umiarkowanej. Brak również długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziętymi glikosterydami, zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011. Objawy niepożądane po stosowaniu indakaterolu są porównywalne do komparatorów a niektóre, w tym kaszel, statystycznie częstsze. Na odnotowanie zasługuje fakt, iż brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z randomizowanych badań klinicznych stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg. Pomimo wczesnej /po 12 tyg./opisywanej przewagi nad innymi preparatami z grupy LABA w zakresie poprawy wskaźników czynnościowych płuc, po 26 tyg. nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ czy do redukcji duszności ocenianej wg skali TDI.</p>
Flutikazon	
<p>Stanowisko RK nr 83/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p>RK uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklozonidem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy. Chorzy długotrwale przyjmujący kortykosteroidy wziewne dostosowują się do określonego typu urządzenia dozującego lek. Różne systemy inhalacyjne aplikujące steroidy wziewne charakteryzuje różny potencjał wywoływania miejscowych działań niepożądanych, co przekłada się na tolerancję i skuteczność terapii. Technika inhalacji dla każdego inhalatora jest inna, złe stosowanie prowadzi do spadku depozycji płucnej nawet do zera. Stąd ważne jest dostosowanie typu inhalatora do umiejętności i preferencji pacjenta. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niosłoby ryzyko związane z koniecznością przestawienia pacjentów na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 68/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż nie jest zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p>
Roflumilast	
<p>Stanowisko RK nr 88/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010 r.</p>	<p>RK uznaje za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Daxas (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Roflumilast jest lekiem z nowej grupy stosowanej w POChP, zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, ale bez wpływu na śmiertelność i jakość życia pacjentów. Brak jest długofalowych badań, jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Finansowanie roflumilastu wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie, wobec czego Rada nie uważa za zasadne</p>

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	finansowanie tego leku ze środków publicznych.

2.4. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne PTChP 2012 oraz książkę Interna Szczeklika, stan wiedzy na 2012 r.

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Klasyfikacja ICD-10: J44 Inna przewlekła zaporowa choroba płuc. (ICD-10 Version: 2010)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

Epidemiologia

Oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. W ostatnim dziesięcioleciu przeważały badania, w których dla potwierdzenia choroby stosowano spirometrię, a za dolną granicę wieku badanych przyjmowano 40 lat. Częstość występowania POChP u badanych powyżej 40. roku życia, potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi 8,9%.

Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. Wskaźnik zgonów wynosił 21/100 000 ludności i w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się. W 1980 roku wynosił on 18,8/100 000 ludności.

W badaniach epidemiologicznych nad częstością występowania POChP stwierdzono, że choroba była już wcześniej rozpoznana u mniej niż 20% chorych. Byli to w większości chorzy z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby według poprzedniej klasyfikacji GOLD. Szacuje się, że w Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby i rzadko jest ona rozpoznana.

Podaje się również, iż w Polsce POChP w kategorii spirometrycznej ≥ 2 wg GOLD stwierdza się u ok. 10% populacji > 40 r.ż. (częściej u mężczyzn niż u kobiet). Zgodnie z oszacowaniem WHO POChP zajmuje 5. pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Natomiast w Polsce co roku na POChP umiera ok. 17 000 osób. Ponadto prognozuje się, że w najbliższych latach może nastąpić wzrost chorobowości i umieralności spowodowanej POChP.

Etiologia i patogenez

Czynnikami ryzyka są m.in. palenie tytoniu (ok. 80% przypadków POChP), zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, palenie bierne, nadreaktywność oskrzeli/astma, uwarunkowania genetyczne.

Wymienione czynniki etiologiczne prowadzą do przewlekłego zapalenia w oskrzelach, w mięszu płuc oraz w naczyniach płucnych. Przewlekły proces zapalny i wynikająca zeń przewaga proteinaz nad antyproteinazami oraz stres oksydacyjny są przyczyną niszczenia mięszu płuc i nieodwracalnych zmian w obrębie drobnych dróg oddechowych. Zniszczenie mięszu płucnego, które zmniejsza sprężystość płuc oraz zmiany strukturalne w obrębie drobnych dróg oddechowych prowadzące do ich zwężenia są głównymi przyczynami ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela w czasie wydechu. Na trwałe zmiany strukturalne w obrębie obwodowych dróg oddechowych nakładają się elementy odwracalne, jakimi są obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich, które także powodują zwiększenie oporu oskrzelowego i utrudnienie przepływu powietrza.

Zaostrzenia choroby

Zaostrzenie POChP charakteryzuje się nagłym pogorszeniem stanu klinicznego chorego, objawiającym się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszonej plwociny, trwającym co najmniej 24-godziny oraz zmuszającym chorego do korzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia.

Częste zaostrzenia POChP powodują przyspieszenie rocznego spadku wartości FEV1 oraz pogorszenie jakości życia chorych. Zaostrzenia POChP są istotnym powodem zwiększonej umieralności chorych. Częste wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje chorych z zaostrzeniami POChP znacznie zwiększają koszty leczenia dla systemu ochrony zdrowia.

Klasyfikacja oraz obraz kliniczny

Podział choroby na kategorie zaawansowania ma istotny aspekt praktyczny, bowiem według niego podejmowane są odpowiednie decyzje terapeutyczne. Dotychczas stosowano podział choroby na cztery stopnie zaawansowania uwzględniające jedynie wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela mierzony wielkością FEV1 wyrażoną w procentach wartości należnej.

- Stopień I (postać łagodna) – FEV1/FVC < 0,7, FEV1 ≥ 80% wartości należnej;
- Stopień II (postać umiarkowana) – FEV1/FVC < 0,7, 80% > FEV1 ≥ 50% wartości należnej;
- Stopień III (postać ciężka) – FEV1/FVC < 0,7, 50% > FEV1 ≥ 30% wartości należnej;
- Stopień IV (postać bardzo ciężka) – FEV1/FVC < 0,7, FEV1 < 30% wartości należnej.

Nowo proponowany podział uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV1, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów POChP oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W ten sposób powstają 4 kategorie oceniające POChP:

- Kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC¹ ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT² < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

(W przypadku wystąpienia jednej lub więcej hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP należy pacjenta przypisać do grupy wysokiego ryzyka zaostrzeń.)

Jako objawy podmiotowe zalicza się:

- przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekła odkrztuszanie płwociny, największe po przebudzeniu;
- duszność, zwykle codzienna, początkowo wysiłkowa, nasilająca się z upływem czasu, wreszcie spoczynkowa.

¹ Zmodyfikowana skala duszności według British Medical Research Council (mMRC)

Stopień 0 – Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku; Stopień 1 – Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie; Stopień 2 – Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim; Stopień 3 – Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim; Stopień 4 – Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

² Test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT, COPD Assessment Test)

Każdą z kategorii ocenia się w skali 0 – 5. Wynik końcowy stanowi sumę punktów dla wszystkich kategorii. Kategoria (zakres): 1: Nigdy nie kaszlę – Kaszlę cały czas; 2: W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) – Moje oskrzela są całkowicie wypełnione w oskrzelach płwociną (śluzem); 3: W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej – Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej; 4: Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę – Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę po schodach na półpiętro lub wchodzę po schodach na półpiętro; 5: Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem – Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu wszelkich czynności w domu; 6: Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się pewnie – Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie; 7: Sypiam dobrze – Z powodu choroby płuc sypiam źle; 8: Mam dużo energii do działania – Nie mam w ogóle energii do działania

Do objawów przedmiotowych (pojawiających się w przypadku zaawansowanej rozedmy) zalicza się:

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);
- zmniejszona ruchomość oddechowa przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer przęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego.

Zmiany w oskrzelach mogą objawiać się świstami lub furczeniami, zwykle pojawiają się w okresie, kiedy już występuje duszność.

W ciężkiej POChP charakterystyczne jest używanie m.in.: dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, czasami sinicy centralnej. Ponadto często obserwuje się utratę masy ciała (oceniającą na podstawie BMI), co ma niekorzystne znaczenie rokownicze.

Leczenie

Podstawowym celem leczenia POChP jest spowolnienie jej postępu, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie i leczenie zaostrzeń choroby oraz jej powikłań.

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest skłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska szkodliwych pyłów i gazów. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Wybranych chorym z rozedmą można proponować leczenie chirurgiczne.

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia.

Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są:

- leki rozszerzające oskrzela,
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.

Przebieg choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą toczącą się kilkadziesiąt lat. Jej progresja jest oceniana szybkością rocznego ubytku FEV1. U zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie i zaczyna się ujawniać między 20. i 30. rokiem życia. U znacznej części chorych na POChP roczny ubytek FEV1 wynosi powyżej 40 mL, a u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV1 zależy od takich czynników jak nadprodukcja śluzu oraz częstość i długość trwania zaostrzeń choroby. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV1 do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około 50% chorych. U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby.

U chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętnicznej utrzymują się w granicach normy, przynajmniej w spoczynku. Dzieje się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej. Chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.

U chorych z obniżonym napędem oddechowym dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> •Onbrez Breezhaler, Proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 150 mcg, 30 kapsułek + 1 inhalator, kod EAN: 5909990738397; •Onbrez Breezhaler, Proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 300 mcg, 30 kapsułek + 1 inhalator, kod EAN: 5909990738472
Kod ATC	R03AC18
Substancja czynna	Indakaterolu maleinian
Droga podania	Podanie wziewne
Mechanizm działania	<p>Efekty farmakologiczne długo działających agonistów receptora beta2 przynajmniej częściowo wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje przekształcanie adenozyntrifosforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Badania in vitro wykazały, że indakaterol, długo działający agonista receptora beta2-adrenergicznego, wykazuje ponad 24 razy większą aktywność w pobudzaniu receptorów beta2, w porównaniu do receptorów beta1, oraz 20 razy większą aktywność w porównaniu do receptorów beta3.</p> <p>Po inhalacji, indakaterol wykazuje lokalne działanie rozszerzające oskrzela w płucach.</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (Onbrez Breezhaler w dawce 150 mcg oraz 300 mcg)

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.2009
Wnioskowane wskazanie	W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Wnioskowane dawki: 150 mcg oraz 300 mcg</p> <p>Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 150 mcg raz na dobę tylko za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler. Dawkę można zwiększyć tylko po konsultacji z lekarzem.</p> <p>Wykazano, że inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 300 mikrogramów raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler zapewnia dodatkowe korzyści kliniczne w kontroli duszności szczególnie u pacjentów z ciężką postacią POChP. Maksymalna dawka wynosi 300 mikrogramów raz na dobę.</p> <p>Produkt Onbrez Breezhaler należy podawać o tej samej porze każdego dnia.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki leku, należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, laktozę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Onbrez Breezhaler (wersja z 11.09.2013r.)

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma Novartis Europharm Limited.

Indakaterolu maleinian w dawce 75 mcg został również zarejestrowany przez FDA 07 stycznia 2011 r. pod nazwą handlową: ARCAPTA NEOHALER.

[Źródło: strona internetowa FDA:

[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label ApprovalHistory#labelinfo](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label%20ApprovalHistory#labelinfo)] (data dostępu 19.12.2013 r)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Dawka	Onbrez Breezhaler 150 mcg	Onbrez Breezhaler 300 mcg
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	

Źródło: Korespondencja do wniosku refundacyjnego

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej (zarówno zagraniczne jak i polskie) odnoszące się do leczenia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W poniższej tabeli przedstawiono zalecane metody leczenia POChP w zależności od stopnia zaawansowania, ze szczególnym uwzględnieniem informacji dotyczących terapii prowadzonej lekami z grupy LABA.

Dwie z trzech odnalezionych wytycznych (wytyczne GOLD z 2013 r. oraz wytyczne PTChP z 2012 r.) przedstawiały rekomendowane metody leczenia w podziale na kategorie POChP (ich charakterystyka znajduje się w opisie wytycznych GOLD) oraz z uwzględnieniem zalecanej kolejności ich stosowania. Wszystkie opisane wytyczne podają, iż w leczeniu farmakologicznym zaostrzających się postaci POChP zaleca się stosowanie leków rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów oraz antybiotyków. Zgodnie z ich treścią w leczeniu POChP stosuje się następujące grupy leków:

- SABA – fenoterol, levabuterol, salbutamol, terbutalina;
- SAMA – bromek ipratropium, bromek oksytropium;
- LABA – formoterol, arformoterol, **salmeterol**, tulobuterol, **indakaterol**;
- LAMA – bromek aklidynium, bromek glikopirynium, bromek tiotropium;
- wGKS + LABA – formoterol/budesonid, formoterol/mometazon, salmeterol/flutikazon;
- PDE-4 – roflumilast;
- metyloksantyny – teofilina;
- mukolityki – karbocysteina.

Ponadto wytyczne zalecają stosowanie: antyoksydantów, terapii tlenowej (jeżeli istnieje taka konieczność), czy szczepień ochronnych.

Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD 2013) długodziałający β 2-agoniści w postaci wziewnej są stosowane w każdej kategorii zaawansowania POChP (w kategorii A są lekami drugiego wyboru) u chorych mających duszność, jako leki samodzielne lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela (cholinolitykami oraz teofiliną) lub wziewnymi glikokortykosteroidami (w kategorii zaawansowania C lub D). Powyższe jest zgodne ze schematem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc.

Warto ponadto podkreślić, iż wszystkie wytyczne wśród długodziałających β 2-agonistów wymieniają: formoterol oraz salmeterol (leki wybrane przez autorów przedłożonej analizy jako komparatory dla ocenianego produktu leczniczego), natomiast w wytycznych *GOLD 2013* oraz *PTChP 2012* wymieniono również indakaterol.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we analizowanym wskazaniu

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																				
Świat	GOLD 2013	Rodzaj terapii powinien zależeć od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Chorzy zostają przydzieleni do jednej z 4 kategorii: kategoria A — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby; kategoria B — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby; kategoria C — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby; kategoria D — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby.																				
		Leczenie stabilnej postaci POChP:																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria POChP</th> <th>Rekomendowany wybór</th> <th>Alternatywny wybór</th> <th>Inne możliwe terapie*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA ▪ SAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA + LABA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td>B</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td>C</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA ▪ LAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA ▪ LAMA i PDE4-inh. ▪ LABA i PDE4-inh. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td>D</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i/lub LAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i LAMA ▪ wGKS + LABA i PDE4-inh. ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina </td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria POChP	Rekomendowany wybór	Alternatywny wybór	Inne możliwe terapie*	A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA ▪ SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 	B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 	C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA ▪ LAMA i PDE4-inh. ▪ LABA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 	D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i/lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i LAMA ▪ wGKS + LABA i PDE4-inh. ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina
		Kategoria POChP	Rekomendowany wybór	Alternatywny wybór	Inne możliwe terapie*																	
		A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA ▪ SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 																	
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 																			
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA ▪ LAMA i PDE4-inh. ▪ LABA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 																			
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i/lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i LAMA ▪ wGKS + LABA i PDE4-inh. ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina 																			
* Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny																						
Wśród zalecanych interwencji znalazły się:																						
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA – fenoterol, levabuterol, sa butamol, terbutalina; ▪ SAMA – bromek ipratropium, bromek oksytropium; ▪ LABA – formoterol, arformoterol, salmeterol, tulobuterol, indakaterol; ▪ LAMA – bromek aklidynium, bromek gl kopironium, bromek tiotropium; ▪ wGKS + LABA – formoterol/budesonid, formoterol/mometazon, salmeterol/flutikazon; ▪ PDE-4 – roflumilast. 																						
Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które mogą zmniejszać częstość występowania zaostrzeń.																						
W leczeniu farmakologicznym zaostrzających się postaci POChP zaleca się stosowanie leków rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów i antybiotyków.																						
USA	ICSI 2013	Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV1 oraz od stosunku FEV1 do FVC.																				

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje											
		Kategorie POChP	% przewidywanego FEV1	FEV1/FVC	Leczenie*								
		łagodna	≥ 80%	<0,7	<ul style="list-style-type: none"> krótkodziałające leki rozszerzające oskrzela, jeżeli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli na objawami choroby. 								
		średnia	50-79%		<ul style="list-style-type: none"> dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela; zastosować rehabilitacje oskrzeli; w przypadkach częstych zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji zaleca się zastosowanie kortykosteroidów wziewnych; należy rozważyć dodanie inhibitorów PDE4 								
		ciężka	30-49%		<ul style="list-style-type: none"> dzienne długodziałające leki rozszerzające oskrzela tak jak powyżej w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami w celu redukcji liczby zaostrzeń; doustne steroidy w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby 								
		bardzo ciężka	< 30% lub < 50% razem z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością oddechową.		<ul style="list-style-type: none"> złożona terapia opisana powyżej; doustne steroidy jeżeli potrzeba, 								
<p>* oprócz każdego schematu leczenia przedstawionego w tej kolumnie należy: zaprzestać palenia; suplementację tlenem (jeżeli wskazany); unikanie czynników wyzwalających objawy choroby; przeprowadzić szkolenie z technik inhalowania oraz szkolenie o POChP; zapewnić wsparcie opiekuna; ocenić bieżący schemat szczepień.</p> <p>Jako leki rozszerzające oskrzela wytyczne te wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> krótkodziałających β-agonistów: a buterol, lewa buterol; krótkodziałające leki antycholinergiczne: ipratropium; długodziałające leki antycholinergiczne: tiotropium, aklidinium; długodziałających β-agonistów (LABA): arformoterol, formoterol, salmeterol. <p>LABA powinny być podawane jako terapia podtrzymujące nie zaś jako leczenie ratunkowe.</p> <p>Wytyczne te nie odnoszą się do ocenianego produktu leczniczego (indakaterolu).</p>													
Polska	PTChP 2012	<p>Przy wyborze leczenia farmakologicznego zaleca się uwzględnienie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby. Pozwala to na podział pacjentów według kategorii, zgodnych z wytycznymi GOLD 2013.</p> <p>Leczenie stabilnej postaci POChP:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie POChP</th> <th>I wybór</th> <th>II wybór</th> <th>Leczenie alternatywne*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td> Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> SAMA SABA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> LAMA LABA SABA i SAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Teofilina </td> </tr> </tbody> </table>				Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*	A	Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> SAMA SABA 	<ul style="list-style-type: none"> LAMA LABA SABA i SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> Teofilina
Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*										
A	Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> SAMA SABA 	<ul style="list-style-type: none"> LAMA LABA SABA i SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> Teofilina 										

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		B	<ul style="list-style-type: none"> LAMA LABA 	<ul style="list-style-type: none"> LAMA i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> SABA i/lub SAMA Teofilina
		C	<ul style="list-style-type: none"> LABA + wGKS LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> LAMA i LABA LAMA i wGKS 	<ul style="list-style-type: none"> PDE4-inh. SABA i/lub SAMA Teofilina
		D	<ul style="list-style-type: none"> LABA + wGKS LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> LAMA i wGKS LABA + wGKS i LAMA LABA + wGKS i PDE4-inh. LABA i LAMA lub LAMA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> Karbocysteina SABA i/lub SAMA Teofilina

* Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny

Wśród leków zostały wymienione:

- SAMA – bromek ipratropium;
- SABA – fenoterol, salbutamol;
- LAMA – bromek tiotropium;
- LABA – formoterol, salmeterol, **indakaterol**;
- wGKS – budesonid, flutazon;
- PDE-4 – roflumilast.

Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie.

Zgodnie z opisywanymi wytycznymi długodziałający β_2 -agoniści w postaci wziewnej są stosowane w każdej kategorii zaawansowania POChP (w kategorii A są lekami drugiego wyboru) u chorych mających duszność, jako leki samodzielne lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela (cholinolityki, teofilina) lub wziewnymi glikokortykosteroidami (w kategorii zaawansowania C lub D). Należą do nich formoterol, salmeterol i **indakaterol (ultra długodziałający β_2 -agonista)**.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP w opinii ankietowanego eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię*	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce*
Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan Konsultant	Stosuje się następujące leki: „1. <u>Agoniści receptora beta2-adrenergicznego</u> : a. <u>Krótko działający (SABA)</u> : albuterol, salbutamol b. <u>Długo działający (LABA)</u> : formoterol, salmeterol, indakaterol	„Oceniana technologia będzie zastępowała LABA dawkowane dwa razy na dobę (salmeterol i formoterol), przede wszystkim w grupie B (niskie ryzyko zaostrzeń, więcej objawów).	„Podstawą limitu w grupie LABA jest formoterol (Oxodil PPH).”	„ <u>Żadne zalecenia nie wskazują jednoznacznie przewagi leków LABA nad LAMA i na odwrót</u> , pozostawiając decyzje wyboru lekarzowi część chorych lepiej odpowiada na LABA część na	„ <u>W zależności od klasyfikacji pacjentów</u> (stopnia obturacji, nasilenia objawów i ryzyka zaostrzeń) najskuteczniejsze terapie są rekomendowane jako zalecana terapia pierwszego lub

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię*	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce*
Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	<p>2. <u>Antycholinergiki</u>:</p> <p>a. <u>Krótko działające (SAMA)</u>: bromek ipratropium</p> <p>b. <u>Długo działające (LAMA)</u>: bromek tiotropium, bromek glikopironium</p> <p>3. <u>Połączenie SABA i SAMA w jednym inhalatorze</u>: salbutamol+ipratropium</p> <p>4. <u>Metylksantyny</u>: aminofilina, teofilina o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>5. <u>Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS)</u>: beklometazon, budesonid, flutykazon</p> <p>6. <u>Połączenie LABA+wGKS w jednym inhalatorze (FDC)</u>: formoterol/budesonid, salmeterol/flutykazon</p> <p>7. <u>Inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE-4)</u>: roflumilast</p> <p>8. <u>Glikokortykosteroidy doustne</u>: prednizon, metylprednizolon</p> <p>Codzienna praktyka kliniczna w Polsce zasadniczo odzwierciedla międzynarodowe rekomendacje GOLD, na których opierają się aktualne wytyczne leczenia POChP, z kilkoma wyjątkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>częstsze</u> w porównaniu z zaleceniami <u>stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów</u> (szczególnie w połączeniu z LABA w jednym inhalatorze – LABA/wGKS) – podobna sytuacja ma miejsce w licznych krajach Europy - <u>rzadsze korzystanie z cholinolityków długo działających</u> (status refundacyjny tiotropium) - <u>częstsze stosowanie teofiliny</u> - <u>rzadsze korzystanie z inhibitorów fosfodiesterazy-4</u> (dostępność terapii)(...) <p>Zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami LABA i LAMA stanowią terapię pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z grupy B (niskie ryzyko zaostrzeń, więcej objawów), która w znacznym stopniu pokrywa się ze stadium II według poprzedniej klasyfikacji GOLD. Jako leczenie alternatywne do SABA LABA mogą być też stosowane w monoterapii w grupie A (niskie ryzyko zaostrzeń, mniej objawów), lub jako składnik terapii skojarzonej dwulekowej (LABA+LAMA) w grupach B, C i D. Jako składnik terapii dwulekowej</p>	<p>Można też oczekiwać stosowania indakaterolu w grupie C w skojarzeniu z LAMA i wGKS u pacjentów z bardzo ciężką obturacją (ta grupa stanowi poniżej 10% leczonych pacjentów z POChP).</p> <p>Możliwe jest również stosowanie ocenianej technologii u niektórych pacjentów z grupy A (leczenie alternatywne)</p> <p>W zakresie poprawy czynności płuc i kontroli objawów oceniana technologia wykazuje wyższą skuteczność -LABA, dawkowanych raz na dobę upraszcza terapię i przekłada się na poprawę stopnia współpracy pacjenta z lekarzem.”</p>		<p>LAMA.</p> <p>Wielu chorych uzyskuje poprawę dopiero po zastosowaniu leczenia skojarzonego LABA/LAMA.</p> <p>Wyniki analizy danych zbiorczych z programu badań klinicznych III fazy z indakaterolem, która objęła ponad 4tys pacjentów; (<i>Decramer 2013</i>) oraz wyniki metaanalizy sieciowej – 40 RCT, porównującej skuteczność indakaterolu : 75, 150, 300mcg 1x/d, formoterolu:12mcg 2x/d, salmeterolu 50mcg 2x/d, tiotropium 18mcg 1x/d i 5mcg 1x/d oraz placebo;(<i>Cope 2013</i>) wykazały, że w grupie pacjentów z niskim ryzykiem zaostrzeń i częstymi objawami (grupa B) najskuteczniejszą technologią medyczną w monoterapii w leczeniu podtrzymującym POChP jest wnioskowana technologia. Najlepsze efekty uzyskiwano kiedy zastosowano leczenie skojarzone LABA/LABA.</p>	<p>drugiego wyboru przez GOLD 2011 i PTChP 2012:</p> <p>Grupa A: SABA lub SAMA; LABA, LAMA lub SABA+SAMA,</p> <p>Grupa B: LABA lub LAMA; LABA+LAMA</p> <p>Grupa C: LABA+wGKS lub LAMA; LABA+LAMA</p> <p>Grupa D: LABA+wGKS lub LAMA; lub LABA+LAMA+wGKS, lub LABA+wGKS+PDE-4, lub LABA+LAMA, lub LAMA+PDE-4</p> <p>Leki rozkurczowe dotychczas uznawane stosowane i rekomendowane w Polsce: SABA – salbutamol, SAMA – bromek ipratropium, LAMA – tiotropium, LABA – salmeterol, formoterol, indakaterol”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię*	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce*
	LABA+wGKS, LABA są rekomendowanym leczeniem w grupach C i D (wysokie ryzyko zaostrzeń). W grupie D (wysokie ryzyko zaostrzeń, więcej objawów) alternatywnym sposobem leczenia jest terapia trójlekowa LABA+wGKS+LAMA."				

* podkreślenia własne analityka AOTM

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatn ości	Dopłata świadczeni obiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Formoterolum	Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	101,65	121,4	121,4	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,4
Formoterolum	Diffumax Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	102,6	122,41	122,32	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,49
Formoterolum	Foradil, proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990792924	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	58,21	71,35	61,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,39
Formoterolum	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,6	61,17	61,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,21
Formoterolum	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,6	61,17	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,21
Formoterolum	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,09	116,57	116,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,4
Formoterolum	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji,	1 szt. (60 daw.)	5909990445219	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim	32,83	41,16	30,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe	ryczałt	13,78

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeni obiorcy
	4,5 mcg/dawkę			działaniu - produkty jednoskładnikowe				zapalenie oskrzeli		
Formoterolum	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	41,9	54,06	54,06	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Formoterolum	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,59	61,16	61,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
Formoterolum	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	120 kaps.	5909990937981	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,15	116,63	116,63	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,4
Formoterolum	Zafiron, proszek w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990975914	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	50,49	63,18	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,22
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Ipratropii bromidum	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 mcg/ml	20 ml	5909990322114	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	11,61	15,99	13,78	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, wskazania pozarejestryjne: Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	5,41
Ipratropii bromidum	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 mcg	10 ml (200 daw.)	5909990999019	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	20,55	27,55	27,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, wskazania pozarejestryjne: Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	3,56
Ipratropii bromidum	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml	20 amp.a 1 ml	5909990977710	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	12,04	16,43	13,78	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, wskazania pozarejestryjne: Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	5,85

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeni obiorcy
Ipratropii bromidum	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml	20 amp.a 2 ml	5909990977727	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	24,06	31,27	27,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, wskazania pozarejestracyjne: Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	7,28
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Salbutamolom	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991106928	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	22,24	27,17	14,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,22
Salbutamolom	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991107826	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	37,3	45,2	28,3	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	22,23
Salbutamolom	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 mcg	1 poj. (200 dawek)	5909990764150	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	8,86	12,99	12,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Salbutamolom	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5ml	100 ml	5909990317516	197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	3	4,45	4,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wskazanie pozarejetracyjne: Bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
Salbutamolom	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990727414	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	22,66	24,86	2,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,86
Salbutamolom	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990727513	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	33,49	37,19	5,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	34,73
Salbutamolom	Velaspir, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.po 200 daw.)	5909990917211	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	46,6	55,06	28,3	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	32,09
Salbutamolom	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	5909990442010	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	9,94	14,15	14,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Salbutamolom	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454013	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	14,04	15,72	2,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,72

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeni obiorcy
Salbutamolom	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454112	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	17,25	19,98	5,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,52
Salbutamolom	Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990911912	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	16,3	19,68	8,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,39
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,14	61,74	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,78
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	75,6	92,36	91,74	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,42
Salmeterolum	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	52,02	64,8	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,84
Salmeterolum	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990623099	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	69,36	83,17	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,21
Salmeterolum	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	71,32	85,25	61,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,29
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blis.)	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	141,88	141,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,56
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blis.)	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	141,88	141,88	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,2
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blis. + Handihaler)	5909990985128	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	147,55	141,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	48,23
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blis. + Handihaler)	5909990985128	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	125,19	147,55	141,88	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,87

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie Wnioskodawcy w oparciu o analizę światowych oraz polskich wytycznych, odnalezionych rekomendacji oraz przeglądów systematycznych, wybrano dwa komparatory dla indakaterolu stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Otóż wybrano 2 leki z grupy LABA: salmeterol oraz formoterol, jako te które są: obecnie powszechnie stosowane i zalecane przez wytyczne u chorych z analizowanym wskazaniem, finansowane przez płatnika publicznego w Polsce, charakteryzują się tym samym mechanizmem działania jak indakaterol, w związku z czym nie mogą być one stosowane łącznie z ocenianym produktem leczniczym i zostaną przez niego prawdopodobnie zastąpione, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W poniższej tabeli przedstawiono dokładny opis argumentów Wnioskodawcy uzasadniających wybór salmeterolu oraz formoterolu, jako komparatorów dla indakaterolu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie analizy m.in. aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii eksperta w opinii analityków AOTM wybór komparatorów jest zasadny.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Salmeterol	Wnioskodawca przedstawił wspólne uzasadnienie dla obu komparatorów. W jego opinii: <ul style="list-style-type: none"> na podstawie analizy polskich i międzynarodowych wytycznych można zauważyć, że w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP, stosowane są liczne preparaty, w tym: agoniści receptorów β_2-adrenergicznych, leki cholinolityczne, wziewne glikokortykosteroidy, metyloksantyny i inhibitory fosfodiesterazy 4. Przy czym zalecane jest łączenie leków rozszerzających oskrzela o odmiennym mechanizmie działania (np.: LABA+LAMA). spośród powyższych wybrano te, które w praktyce klinicznej w największym stopniu mogą zostać zastąpione przez indakaterol, oraz mają taki sam mechanizm działania oraz drogę podania (indakaterol nie będzie mógł być z nimi stosowany w terapii złożonej) 	Wybór zasadny
Formoterol		

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przedłożonym przez Wnioskodawcę raporcie HTA przedstawiono wyniki oraz wnioski pochodzące z 4 odnalezionych przeglądów systematycznych, dotyczących porównania efektywności leczenia indakaterolem w dawkach: 150 lub 300 mcg względem formoterolu lub salmeterolu (podawanych 2x dziennie), w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Włączono:

- Przegląd systematyczny z metaanalizą, porównujący skuteczność oraz bezpieczeństwo podawania IND w monoterapii, bądź w połączeniu z tiotropium (TIO) w porównaniu do PLC lub innych LABA (FOR, SAL), bądź TIO w monoterapii, chorym dorosłym ze stabilną POChP (Chung 2013);
- Przegląd systematyczny z metaanalizą, badający porównania skuteczności i bezpieczeństwa IND vs. PLC lub inne leki rozszerzające oskrzela u chorych z rozpoznaniem POChP (zgodnie z kryteriami GOLD 2005 lub późniejszymi) (Jiang 2013);
- Przegląd systematyczny, porównujący skuteczność stosowania IND lub IND+TIO vs. PLC bądź inne wziewne leki zalecane w POChP, u dorosłych chorych na umiarkowaną do ciężkiej POChP (McKeage 2012);
- Przegląd systematyczny z metaanalizą, określający wynik porównania skuteczności i bezpieczeństwa podawania IND względem do SAL lub FOR, bądź TIO, u dorosłych chorych >40 r. ż. z umiarkowaną do ciężkiej POChP, spełniającą kryteria rozpoznania wg. ATS/ERS lub GOLD (Rodrigo 2012).

Do powyższych przeglądów systematycznych włączono w większości badania, które zostały uwzględnione przez Wnioskodawcę w przedłożonej AKL: INVOLVE i INHANCE (porównania z FOR) oraz INLIGHT-2, INSIST. Ponadto w przeglądach Chung 2013 oraz McKeage 2012 włączono 3-cie badanie RCT: To 2011, porównujące IND vs. SAL. Należy jednak zauważyć, iż zostało ono przeprowadzone na populacji azjatyckiej, a jego wyniki są dostępne jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, co znacznie ogranicza wiarygodność zewnętrzną jego wyników.

Ponadto autorzy przedłożonej AKL przedstawili wyniki dwóch metaanaliz (*Decramer 2013, Jones 2011*), które nie bazowały na systematycznym przeglądzie dowodów naukowych, lecz syntetyzowały bezpośrednio dane indywidualnych pacjentów (powyżej 40 r.ż. z umiarkowaną do ciężkiej POChP), co w wg. przytoczonego przez Wnioskodawcę *Cochrane Handbook* może być rozważone jako złoty standard przeprowadzania przeglądu systematycznego. Publikacje te analizowały skuteczność IND, SAL oraz FOR w porównaniu do PLC w 3 punktach końcowych: wpływu na funkcję płuc, duszności oraz jakość życia w odniesieniu do wielkości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (definiowanej poprzez wielkość przewagi każdego z porównywanych leków nad placebo). Wykazały one, iż IND wykazuje skuteczność działania (co najmniej porównywalną do innych leków LABA) przy zachowaniu, dobrym profilu bezpieczeństwa. Wyniki powyższych dwóch opracowań wtórnych są zatem zgodne z wynikami włączonych przez autorów AKL przeglądów systematycznych, które to zostały szczegółowo opisane poniżej.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję kontrolnego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych, opublikowanych przed datą złożenia wniosku, które mogłyby uzupełnić analizę kliniczną wnioskodawcy. Zidentyfikowano natomiast jeden przegląd systematyczny, zawierający metaanalizę³ sieciową danych dotyczących porównania skuteczności długodziałających leków rozszerzających oskrzela, który został opublikowany po dacie złożenia wniosku o refundację (*Cope 2013*). W powyższej publikacji wykazano, iż stosowanie IND wiązało się z uzyskaniem wyższego *trough* FEV1 względem pozostałych długodziałających leków rozszerzających oskrzela [IND 150 oraz 300 mcg vs. PLC, wynosiła odpowiednio: 152 ml (95% CrI: 129;179); 160 ml (95% CrI: 133;187)], a także większej poprawy jakości życia, w postaci wyniku SGRQ [IND 150 mcg oraz 300 mcg vs. PLC wynosiło odpowiednio: -3,9 (95% CrI: -5,2; -2,6); oraz -3,6 (95% CrI: -4,8; -2,3)]. Wyniki te są zgodne z wynikami, pochodzącymi z przedstawionych przez Wnioskodawcę przeglądów systematycznych.

Poniżej przedstawiono wyniki oraz wnioski pochodzące z 4 przeglądów systematycznych włączonych przez Wnioskodawcę do przedłożonej AKL:

- *Chung 2013*: wydaje się, iż skuteczność IND jest porównywalna do innych broncholityków, zalecanych przez GOLD, przewagę w grupie chorych przyjmujących IND wykazano jedynie w porównaniu do SAL dla FEV1 w 12 tyg., jednakże różnica ta była niewielka – nieistotna klinicznie, natomiast dla poprawy SGRQ i TDI leki te były porównywalne. Również w porównaniu do FOR nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic dla FEV1, SGRQ, TDI i indeksu BODE;
- *Jiang 2013*: wykazano, iż IND charakteryzuje się istotnie większą skutecznością w porównaniu do FOR/SAL w zakresie:
 - poprawy FEV1 (przy podaniu IND w dawce 300 mcg vs. FOR: MD_{12 tyg.}=95 ml (95% CI: 66,25; 123,75 ml); MD_{52 tyg.}=110 ml (95% CI: 78,70; 141,30), dla IND 150 mcg vs. SAL zarówno w 12 i 26 tyg. obserwacji);
 - zmniejszenia nasilenia duszności w skali TDI (IND 300 mcg vs. FOR: MD_{12 tyg.}=0,45 pkt (95% CI: 0,16; 0,74); MD_{52 tyg.}=0,29 pkt (95% CI: 0,10; 0,48, dla IND 150 mcg vs. SAL: w dwóch badaniach);
 - zmniejszenia zużycia leków ratunkowych (IND 300 mcg vs. FOR: MD_{52 tyg.}=6,30 (95% CI: 1,83; 10,77);Natomiast w odniesieniu do jakości życia wykazano istotnie statystycznie gorsze wyniki kwestionariusza SGRQ w grupie chorych przyjmujących IND 150 mcg względem SAL, zaś różnica IND 300 mcg vs. FOR nie była istotna statystycznie. W powyższym przeglądzie systematycznym wykazano zbliżony profil bezpieczeństwa obu dawek IND w porównaniu do innych leków rozszerzających oskrzela;
- *McKeage 2012*: wykazano, iż IND podany za pomocą inhalatora suchego proszku jest skutecznym i dobrze tolerowanym LABA, o szybkim początku działania. Powinien być on stosowany w podtrzymującej terapii dorosłych chorych na umiarkowaną do ciężkiej POChP. Ponadto wykazano, że IND poprawia funkcję płuc (istotna przewaga IND 1x/dz. vs. SAL/FOR 2x/dz. w odniesieniu do LSM *trough* FEV), zmniejsza duszność i zapotrzebowanie na leki ratunkowe oraz poprawia jakość życia. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że IND jest dobrze tolerowanym przez chorych na POChP i nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych;

³ W metaanalizie sieciowej *Cope 2013* porównywano skuteczność: indakaterolu w dawkach 75/150/300 mcg (1x/dz.), bromku glikopironium w dawce 50 mcg (1x/dz.), bromku tiotropium w dawce 18 mcg/5 mcg (1x/dz.), salmeterolu w dawce 50 mcg (2xdz.), formoterolu w dawce 12 mcg (2xdz.) oraz placebo, w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej POChP.

- *Rodrigo 2012*: wykonana metaanaliza wykazała istotną przewagę na korzyść IND w porównaniu z LABA (2x/dzień) w odniesieniu do: końcowej *trough* FEV1 oraz zmianie *trough* FEV1 po leczeniu względem wartości wyjściowej, zmianie częstotliwości stosowania leków ratunkowych, odsetka pacjentów, u których doszło do istotnej klinicznie (≥ 4 pkt) poprawy jakości życia (SGRQ), zmniejszeniu nasilenia duszności (TDI) i odsetku pacjentów, u których doszło do zmniejszenia duszności o ≥ 1 pkt w TDI. Dla działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IND vs. inne LABA.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library - zastosowane źródła informacji odpowiadają wytycznym Agencji. Wyszukiwania publikacji pierwotnych jak i wtórnych przeprowadzono w dwóch etapach w dniach 04-05-05.2011, a następnie zaktualizowano w dniach 02-03.09.2013 r. w analizie Wnioskodawcy wskazano iż w wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Ponadto w AKL przeprowadzono wyszukiwanie w rejestrach badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov> oraz Novartis Clinical Trial Data Results⁴. Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Zastosowano hasła dotyczące POChP oraz wnioskowanej technologii. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne m.in. w bazach Medline oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących POChP oraz wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 09.12.2013 roku. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania, które mogłyby zostać włączone przez Wnioskodawcę do analizy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela; pacjenci w przewadze pochodzenia europejskiego (odmiana kaukazyjska - co najmniej 60%);”	„inna niż z POChP, np. z astmą; dzieci; >40% populacji innej niż kaukazyjska”	Brak
Interwencja	„indakaterol raz dziennie w inhalatorze Breezhaler, 150 lub 300 µg, stosowany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela”;	„inna dawka indakaterolu lub droga podania niż w kryteriach włączenia; indakaterol stosowany w leczeniu zaostrzeń”;	Brak
Komparatory	„formoterol 2x dziennie, dawka jednorazowa: 4,5-12 µg, salmeterol 2x dziennie, dawka jednorazowa: 25-50 µg”;	„inne leki niż formoterol lub salmeterol, inne dawkowanie lub droga podania, placebo, brak grupy kontrolnej”;	Brak
Punkty końcowe	„Parametry spirometryczne (FEV1, <i>trough</i> FEV1, pole pod krzywą AUC), Punkty końcowe istotne z perspektywy pacjenta: jakość życia (SGRQ), stopień duszności (TDI), inne aspekty choroby w ocenie pacjenta, Zaostrzenia (częstość zaostrzeń, czas do zaostrzenia),	inne, niż predefiniowane”	Brak

⁴ <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

	Wskaźnik BODE, Zużycie leków ratunkowych, Rezygnacja z udziału w badaniu, Zgony, Zdarzenia niepożądane, Parametry laboratoryjne i życiowe związane z bezpieczeństwem terapii”;		
Typ badań	„opublikowane badania z randomizacją III lub IV fazy, w schemacie grup równoległych,	„badania wtórne, badania pierwotne bez randomizacji, badania I i II fazy, badania przedkliniczne”;	Brak
Inne kryteria	Badania „których wyniki opublikowano w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim”;	publikacja w języku innym niż predefiniowane; brak publikacji z badania (badania dostępne wyłącznie jako doniesienia konferencyjne, w rejestrach badań klinicznych, itp.).	Brak

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 pierwotne, eksperymentalne (podtyp IIA), wielośrodkowe próby kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia, porównujące indakaterol, podawany raz dziennie w porównaniu do formoterolu, stosowanego dwa razy dziennie u dorosłych chorych na POChP (*INVOLVE*, *INHANCE*);
- 2 pierwotne wielośrodkowe badania kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia, porównujące indakaterol, podawany raz dziennie z salmeterolem, stosowanym dwa razy dziennie u dorosłych chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), której stopień zakwalifikowania zdefiniowano jako: umiarkowany lub ciężki (*INLIGHT 2*, *INSIST*).

Autorzy AKL wykonali również wyszukiwanie niepublikowanych badań dotyczących stosowania IND w monoterapii u chorych na POChP. W tym celu przeszukano rejestr badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz bazę badań dostępną na stronie internetowej producenta ocenianego produktu leczniczego. Wśród odnalezionych badań: 4 charakteryzowały badania RCT włączone przez Wnioskodawcę do przeglądu systematycznego, a jedno spełniało kryteria włączenia do przeglądu (IND 150 vs. SAL), jednak nie zostało uwzględnione w analizie ze względu na to, iż liczebność porównywanych grup była znacznie niższa, a czas obserwacji – krótszy, niżeli we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach.

Ponadto Wnioskodawca w przedłożonej analizie efektywności klinicznej przedstawił dodatkową analizę bezpieczeństwa przeprowadzoną na podstawie: ChPL Onbrez Breezhaler, odnalezionych komunikatach i ostrzeżeniach zamieszczonych na stronach internetowych: *Food and Drug Administration* (FDA), Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, [redacted]


[redacted]. Uwzględniono w niej 5 badań, w tym: badania dla krótkiego czasu obserwacji (26 tyg. obserwacji): *INHANCE*; *INLIGHT 2*; *SHINE* oraz badania dla długiego czasu obserwacji (56 tyg. obserwacji): *INDORSE* i *INVOLVE*.

Autorzy przedłożonej AKL przedstawili także 3 publikacje dokumentujące skuteczność praktyczną. Umożliwiły one określenie praktycznych korzyści wynikających z zastąpienia SAL i FOR ocenianym lekiem, u chorych na POChP w zakresie skuteczności praktycznej. Przedstawiono wyniki z:

- badania obserwacyjnego, oceniającego wpływ częstości podawania leków wziewnych w POChP na stosowanie się pacjentów do zaleceń dawkowania – tzw. *adherence* (*Toy 2011*);
- 2 publikacje opisujące badania oceniające parametry inhalatora Breezhaler (*Pavkov 2008*, *Pavkov 2010*).

W poniższej tabeli zawarto szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja*	Punkty końcowe
INDAKATEROL RAZ DZIENNIE W PORÓWNIANIU Z FORMOTEROLEM DWA RAZY DZIENNIE				
INHANCE <i>(Barnes 2010)</i>  <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe (345 ośrodków) - typ badania: RCT; randomizacja przy użyciu systemu IVRS (<i>interactive voice-response</i>); randomizację przeprowadzono po stratyfikacji ze względu na status palenia (byli/aktualni palacze). - zaślepienie: podwójne, metoda podwójnego pozorowania (<i>double-dummy</i>), - okres obserwacji: 2 tyg. - typ hipotezy: bd 	<ul style="list-style-type: none"> - IND: w dawkach 75 mcg, 150 mcg 300 mcg, 600 mcg - FOR w dawce 12 mcg; - PLC <p><u>Dawkowanie:</u> IND, podawany jest raz dziennie, doustnie za pomocą inhalatora suchego proszku SDDPI (rano między 8:00-10:00) FOR, podawany 2x dziennie, doustnie za pomocą firmowego inhalatora SDDPIs (rano: 8:00-10:00 i wieczorem: 20:00-22:00) PL podawano jak FOR.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> - monoterapia kortykosteroidami wziewnymi – gdy przed rozpoczęciem leczenia była ona stosowana lub gdy podawano kortykosteroidy wziewne i β2-mimetyki; - salbutamol – jako lek ratunkowy. Nie dozwolone było stosowanie innych leków rozszerzających oskrzela i GKS poza koniecznością leczenia zaostrzeń POChP.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; • Historia palenia tytoniu (co najmniej 20 paczko-lat); • Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego (sklasyfikowane wg GOLD 2005: wskaźnik FEV1 w pierwszej sekundzie na poziomie <80% i ≥30% przewidywanej wartości należnej, wskaźnik FEV1/FVC <70% (mierzone w przeciągu 30 min. od inhalacji salbutamolu lub albuterolu); • Pisemna zgoda na udział w badaniu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP 6 tyg. przed skринingiem; • Astma w historii choroby; • Stosowanie kortykosteroidów podawanych doustnie 1 msc. przed skринingiem; • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku reprodukcyjnym; • Konieczność terapii tlenowej (>15 h/d.); • Infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tyg. przed 1 wizytą; • Współistniejącą chorobą płuc (gruźlica lub stwierdzona klinicznie rostrzeń oskrzeli); • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II; • Stwierdzone klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne; • Nowotwór aktywny lub nowotwór innego organu w historii choroby w ciągu ostatnich 5 lat; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc; • Nadwrażliwość na badane leki/ <p><u>Liczebność grup:</u> Łącznie: 235 chorych</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parametry spirometryczne (pole pod krzywą AUC dla FEV1) - jakość życia <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólnego stanu zdrowia oraz nasilenia symptomów POChP (ocena aspektów choroby wg pacjenta, parametry laboratoryjne). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja*	Punkty końcowe
			Grupa przyjmująca IND(indakaterol) w dawce 150 mcg: 110 chorych; Grupa przyjmująca IND w dawce 300 mcg: 114 chorych; Grupa przyjmująca FOR(formoterol): 111 chorych.	
INVOLVE (Dahl 2010) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe (183 ośrodki)</p> <p>- typ badania: RCT, randomizacja przy użyciu systemu IVRS (interactive voice-response); randomizację przeprowadzono po stratyfikacji ze względu na status palenia (byli/aktualni palacze).</p> <p>- zaślepienie: podwójne, metoda podwójnej imitacji (<i>double - dummy</i>)</p> <p>- okres obserwacji: 52 tyg.</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> dla indakaterolu względem placebo dla punktu końcowego FEV1 po 12 tyg.</p>	<p>- IND: w dawkach 300 mcg, 600 mcg</p> <p>- FOR w dawce 12 mcg</p> <p>- PLC</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>IND, podawany jest raz dziennie, doustnie za pomocą inhalatora suchego proszku SDDPI (rano między 8:00-10:00)</p> <p>FOR, podawany 2x dziennie, doustnie za pomocą inhalatora SDDPI (rano: 8:00-10:00 i wieczorem: 20:00-22:00)</p> <p>W każdej grupie pacjenci otrzymywali odpowiadającego im placebo w celu zapewnienia zaślepienia próby.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u></p> <p>- monoterapia kortykosteroidami wziewnymi – gdy przed rozpoczęciem leczenia była ona stosowana lub gdy podawano kortykosteroidy wziewne i β2-mimetyki;</p> <p>- salbutamol – jako lek ratunkowy.</p> <p>Nie dozwolone było stosowanie innych leków rozszerzających oskrzela i GKS poza koniecznością leczenia zaostrzeń POChP oraz sa butamolu na 6 godz. przed wizytą.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 40 r.ż. obu płci; • Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; • Historia palenia tytoniu (co najmniej 20 paczko-lat); • Wskaźnik FEV1 30 min. po podaniu sa butamolu 400 µg na poziomie <80% i ≥30% przewidywanej normalnej wartości oraz FEV1/FVC <0,7 <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP lub infekcje dróg oddechowych w 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; • Astma w historii choroby; • Stosowanie kortykosteroidów podawanych doustnie lub zmiana schematu dawkowania kortykosteroidów wziewnych w ciągu 1 msc. przed włączeniem do badania; • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc;>450/470 ms (kobiety/mężczyźni); • Konieczność terapii tlenowej. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Łącznie: 235 chorych</p> <p>Grupa przyjmująca IND w dawce 300 mcg: 437 chorych;</p> <p>Grupa przyjmująca FOR: 434 chorych.</p> <p>Grupa przyjmująca PLC: 432 chorych</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parametry spirometryczne (wartość FEV1; <i>trough</i> FEV1) - jakość życia, wg kwestionariusza SGRQ <p><u>Druorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólnego stanu zdrowia oraz nasilenia symptomów POChP (ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI, wskaźnik BODE). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja*	Punkty końcowe
INDAKATEROL RAZ DZIENNIE W PORÓWNANIU Z SALMETEROLEM DWA RAZY DZIENNIE				
<p>INSIST (Korn 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe (142 ośrodki)</p> <p>- typ badania: RCT, randomizacja przy użyciu systemu IVRS (<i>interactive voice-response</i>); randomizację przeprowadzono po stratyfikacji ze względu na status palenia (byli/aktualni palacze).</p> <p>- zaślepienie: podwójne, metoda podwójnej imitacji (<i>double - dummy</i>)</p> <p>- okres obserwacji: 12 tyg.</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> dla indakaterolu względem placebo dla punktu końcowego FEV1 po 12 tyg.</p>	<p>- IND w dawce 150 mcg; - SAL w dawce 50mcg</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>- IND raz dziennie (rano), doustnie za pomocą inhalatora SDDPI; - SAL 2x dziennie (rano i wieczorem), doustnie za pomocą inhalatora</p> <p>Okres właściwego leczenia został poprzedzony 14 dniową fazą run-in, a następnie pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup terapeutycznych: indakaterolu podawanego w dawce 150 µg /d (rano) salmeterolu w dawce 50 µg/2d. (rano i wieczorem). W badaniu INSIST indakaterol oraz odpowiadające mu placebo zostały dostarczone badaczom w postaci opakowań na leki zawierających 4 blistry z 10 kapsułkami każdy oraz urządzenie do inhalacji SDDPI. Natomiast, salmeterol oraz odpowiadające placebo udostępnione zostały w opakowaniach zawierających inhalator oraz 60 blistrów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥40 lat; • Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; • Historia palenia tytoniu (co najmniej 10 paczko-lat); • Wskaźnik FEV1 po podaniu leków rozszerzających oskrzela na poziomie <80% i ≥30% przewidywanej normalnej wartości; • Wskaźnik FEV1/FVC <70% przewidywanej normalnej wartości. <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku reprodukcyjnym, które nie stosują się do akceptowalnych metod antykoncepcji; • BMI <15 kg/m² lub >40 kg/m² • Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP 6 tygodni przed skринingiem oraz pogorszenie choroby z powodu stosowania glikokortykosteroidów lub antybiotyków; • Konieczność terapii tlenowej; • Infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tyg przed skринingiem; • Współistniejącą chorobą płuc (gruźlica lub stwierdzona klinicznie rostrzeń oskrzeli); • Astma w historii choroby; • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II; • Stwierdzone klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne; • Rak płuc lub rak płuc w historii choroby; • Nowotwór aktywny lub nowotwór innego organu w historii choroby, leczony lub nieleczony w ciągu ostatnich 5 lat, bez względu na nawrót miejscowy lub przerzut; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- wartości AUC dla FEV1 ;</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <p>- wartości AUC dla parametru FEV1 w przedziale czasowym od 5 min. do 11h 45 min. po porannej dawce leku</p> <p>- Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- działania niepożądane.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja*	Punkty końcowe
			<p>>450/470 ms (kobiety/mężczyźni) –mierzone w trakcie 2 wizyty;</p> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na badane leki; Stosowanie któregośkolwiek z analizowanych leków przed włączeniem do badania lub w ciągu 30 dni lub stosowanie ich przez przynajmniej połowę życia. <p><u>Liczebność grup:</u> Łącznie: 1121 chorych Grupa przyjmująca IND w dawce 150 mcg: 559 chorych; Grupa przyjmująca SAL: 562 chorych.</p>	
<p>INLIGHT 2 (Kornmann 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe (142 ośrodki)</p> <p>- typ badania: RCT, randomizacja przy użyciu systemu IVRS (<i>interactive voice-response</i>); proces losowej alokacji pacjentów do grup przeprowadzono wykorzystując zautomatyzowaną metodę ze stratyfikacją pacjentów ze względu na status palenia tytoniu oraz stosowanie kortykosteroidów wziewnych.</p> <p>- zaślepienie: podwójne (<i>double - blind</i>)</p> <p>- okres obserwacji: 12 tyg. oraz 26 tyg.</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> indakaterolu względem placebo dla punktu końcowego FEV₁, odsetek dni bez zaostrzeń POChP, ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 tyg.</p>	<p>- IND w dawce 150 mcg</p> <p>- SAL w dawce 50 mcg</p> <p>- PLC</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>- IND raz dziennie, doustnie za pomocą inhalatora;</p> <p>- SAL 2x dziennie, doustnie za pomocą firmowego inhalatora</p> <p>Po 2 tygodniowym okresie run-in, w trakcie, którego ustalano wartości początkowe parametrowo zdrowotnych pacjentów przydzielano losowo do dwóch grup terapeutycznych. indakaterol 150 µg raz dziennie (w godzinach porannych) za pomocą inhalatora proszkowego, salmeterol 50 µg dwa razy dziennie (rano i wieczorem) przy pomocy odpowiedniego inhalatora proszkowego. Dodatkowo, użyto odpowiadającego ocenianym interwencjom placebo by zapewnić zaślepienie badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 40 lat; Zdiagnozowane POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; Historia palenia tytoniu (co najmniej 20 paczko-lat); Wskaźnik FEV₁ 30 min. po podaniu sa butamolu 400 µg na poziomie <80% i ≥30% przewidywanej normalnej wartości oraz FEV₁/FVC <0,7. <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety w wieku reprodukcyjnym; BMI <15 kg/m² lub >40 kg/m² Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP 6 tygodni przed 1 wizytą lub podczas fazy run-in; Konieczność terapii tlenowej; Infekcje dróg oddechowych w ciągu 6 tyg przed 1 wizytą lub pacjenci, u których rozwijała się infekcja dróg oddechowych pomiędzy 1 a 3 wizytą; Współistniejącą chorobą płuc (gruźlica lub stwierdzona klinicznie rostrzeń oskrzeli); Astma w historii choroby; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wartości <i>trough</i> FEV₁; wartość FEV₁ po 5 min. po podaniu leku; Ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 i 26 tyg. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena stopnia duszności wg wskaźnika TDI po 12 i 26 tyg. leczenia. leczenia; wartości parametru PEF; zaostrzenia POChP; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja*	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II; • Stwierdzone klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne lub potwierdzona klinicznie choroba (m. in. niestabilna choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca (z wyłączeniem stabilnego migotania przedsionków), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niekontrolowana niedoczynność i nadczynność tarczycy); • Rak płuc lub rak płuc w historii choroby; • Nowotwór aktywny lub nowotwór innego organu w historii choroby, leczony lub nieleczony w ciągu ostatnich 5 lat, bez względu na nawrót miejscowy lub przerzut; • Zespół wydłużonego QT lub wydłużenie QTc >450/470 ms (kobiety/mężczyźni) -mierzone pomiędzy 1 a 3 wizytą • Nadwrażliwość na badane leki; • Stosowanie któregośkolwiek z analizowanych leków przed włączeniem do badania lub w ciągu 30 dni lub stosowanie ich przez przynajmniej połowę życia; • Szczepienie w ciągu ostatnich 30 dni przed 1 wizytą lub podczas okresu run-in. Szczepienia przeciw grypie, szczepienia przeciw pneumokokom lub inne szczepionki inaktywowanebyły do zaakceptowania pod warunkiem, że nie były podawane w ciągu 48 godzin przed 1, 2 lub 3.wizytą; • Stosowanie następujących leków tiotropium (7 dni), krótko działających leków przeciwcholinergicznym (8 godzin), glikokortykosteroidy wziewne i β2-agoniści adrenergiczni (48 godzin), diuretyki nieoszczędzające potas, beta blokery, leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III, inhibitory monoaminoooksydazy oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne <p><u>Liczebność grup:</u> Łącznie: 663 chorych Grupa przyjmująca IND w dawce 150 mcg: 330</p>	

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja*	Punkty końcowe
			chorych; Grupa przyjmująca SAL: 333 chorych.	

* część danych dotyczących opisy kryteriów włączenia i wykluczenia pochodzi z nieopublikowanych badań, ze strony clinicaltrials.gov. W przypadku oznaczenia danych z innych kolumn oznacza to, że pochodzą one ze strony clinicaltrials.gov.

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	
	INHANCE, INVOLVE (IND vs. FOR)	INLIGHT 2, INSIST (IND vs. SAL)
Parametry spirometryczne	nd	<ul style="list-style-type: none"> Wartość FEV1 przy niskim stężeniu leku w organizmie (wartości <i>trough</i> FEV1) (I)^{^^}; Wartość FEV1 w różnych punktach czasowych (I)**; AUC dla parametru FEV1 w różnych przedziałach czasowych. po porannej dawce leku (I)*
Wartość FEV1 mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”) [^]	Wartość FEV1 była mierzona po 1 dniu, 2#† 12 i 52 tygodniu badania, przy niskim stężeniu leku w organizmie (w dwóch punktach czasowych: 23 godziny 10 minut. Za wartość istotną klinicznie Wnioskodawca uznał wartość różnicy pomiędzy analizowaną interwencją a placebo równą 120 ml . Natomiast ze względu, iż w badaniach nie podano znamiennej klinicznie różnicy pomiędzy IND , a FOR , autorzy przedłożonej AKL określili ją na poziomie od 40ml do 60 ml .	nd
Wartość FEV1 w różnych punktach czasowych [^]	Wartość FEV1 mierzona 5 min po podaniu pierwszej dawki leku oraz maksymalna wartość FEV1 (<i>peak</i>) w 12 tyg. leczenia	nd
Pole pod krzywą AUC (FEV1)	Pole pod krzywą AUC (FEV1) mierzono w 2 oraz 12 tyg. leczenia w trzech przedziałach czasowych (1-4 h- po 2 tyg#, oraz 5 min-11 h 45 min i 5 min-4 h po 12 tyg. [^])	nd
Ocena stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI [^]	Średnia zmiana w liczbie punktów w skali TDI po 12 i 52 tyg. leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła zmiana we wskaźniku TDI, o co najmniej 1 punkt Średnia różnica w wartości wskaźnika TDI
Ocena aspektów choroby wg pacjenta [^]	Zmiana w średnim dziennym zapotrzebowaniu na leki ratunkowe (inhalacje/dobę); Odsetek dni bez użycia leku ratunkowego (%); Odsetek dni ze złą kontrolą objawów POChP (%); Odsetek nocy bez przebudzeń (%); Odsetek dni bez objawów dziennych choroby (%); Odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych czynności (%)	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana w średnim dziennym zapotrzebowaniu na leki doraźne (inhalacje/dobę); Odsetek dni bez użycia leku doraźnego (%); Zmiana w porannej i wieczornej wartości PEF (l/min)**; Odsetek dni ze złą kontrolą objawów POChP (%)**; Odsetek nocy bez przebudzeń (%)**; Odsetek dni bez objawów dziennych choroby (%)**;

Punkt końcowy	Badanie	
	INHANCE, INVOLVE (IND vs. FOR)	INLIGHT 2, INSIST (IND vs. SAL)
		• Odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych czynności (%)**.
Jakość życia [^] , **	Średnia zmiana w liczbie punktów w skali SGRQ po 12 i 52 tyg. leczenia	• Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło obniżenie wyniku w kwestionariuszu SGRQ o co najmniej 4 punkty; • Średnia różnica punktacji w kwestionariuszu SGRQ
Wskaźnik BODE [^]	Średnik wyn k wskaźnika BODE w 12 i 52 tyg. leczenia	nd

[^]Wyniki wyłącznie dla badania INVOLVE;^{^^} Dane z badania INLIGHT 2 dla 26 tygodniowego i 12 tygodniowego okresu obserwacji natomiast z próby klinicznej INSIST dla 12 tygodni obserwacji
#Wyniki wyłącznie dla badania INHANCE; †Wyniki przedstawione jako MD w porównaniu do PL; * w badaniu *INSIST*; ** w badaniu *INLIGHT 2*

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
ST. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	Kwestionariusz przeznaczony do samodzielnego wypełnienia przez pacjenta. Koncentruje się na wpływie chorób układu oddechowego na funkcjonowanie chorego. Składa się on z następujących części: 1. <u>dolegliwości</u> (częstość występowania napadów kaszlu, odkształcenie wydzieliny, występowanie świszczącego oddechu, uczucie braku tchu, czas trwania napadów duszności lub świszczącego oddechu); 2. <u>aktywność fizyczna</u> (jej zakres oraz ograniczenia wynikające z występowania duszności); 3. <u>wpływ choroby</u> (bezrobocie, poczucie kontroli nad przebiegiem choroby, zapotrzebowanie na leki i występowanie objawów ubocznych, oczekiwania zdrowotne, wpływ na tryb życia). Zapewnia on informacje na temat wpływu choroby na społeczne i psychologiczne jego funkcjonowanie. Uzyskany wynik wskazuje na stopień wpływu choroby, na jakość życia chorego.	brak uwag
TDI (Transition Dyspnea Index)	Prześciowy indeks duszności służący ocenie zmian nasilenia duszności w czasie. Składają się na niego następujące części: 1. zmian w nieprawidłowym funkcjonowaniu (zakres: -3 do +3); 2. zmian w maksymalnej wielkości wysiłku (zakres: zakres: -3 do +3); 3. zmian w liczbie zadań, które chory może wykonać bez wystąpienia duszności zakres: (zakres: -3 do +3). Wynik końcowy stanowi sumę poszczególnych aspektów, czyli można uzyskać wartości od -9 do +9. Za wartość istotną klinicznie uznaje się zmianę o wyniku TDI o 1 punkt.	brak uwag
Wskaźnik BODE	Wskaźnik ten składa się z kilku elementów, uwzględniających różne aspekty ogólnoustrojowe choroby: B - BMI (ang. body mass index); O - obturacja (ang. obstruction), oceniany wskaźnik FEV1 w % wartości należnej; D - duszność (ang. dyspnoea) ocenianą za pomocą zmodyfikowanej skali MRC; E - wysiłek (ang. exercise) to dystans w metrach przebyty w czasie 6 minut marszu. Każdej zmiennej wskaźnika BODE można przyznać od 0 do 3 punktów poza BMI, dla którego punktacja wynosi od 0 do 1 pkt. Najwyższa wartość wskaźnika wynosi 10 punktów. Wskaźnik BODE znajduje zastosowanie w prognozowaniu ryzyka zaostrzeń POChP oraz hospitalizacji. Ponadto, może być przydatny do oceny wyników różnych interwencji medycznych.	brak uwag

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem indakaterolu włączono 4 kontrolowane próby kliniczne z randomizacją: INHANCE, INVOLVE, INSIST oraz INLIGHT2 które zostały ocenione na od 4 do 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad, co oznacza iż badania te charakteryzują się wysoką jakością, a tym samym wiarygodnością.

Do badań włączano pacjentów ze zdiagnozowaną POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego. Populację stanowili pacjenci rasy kaukaskiej (zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia) natomiast dawkowanie ocenianej interwencji we włączonych badaniach było zgodne z dawkowaniem podanym w ChPL.

Autorzy powyższych badań przedstawili opis metody randomizacji oraz informacje o utracie pacjentów z badania. W zakresie opisu zastosowanego maskowania brak jest informacji dla badania INVOLVE, natomiast w pozostałych badaniach wskazano, iż wiedza, do której grupy terapeutycznej przydzieleni byli uczestnicy badania była niedostępna zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy oraz przed analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych (ang. *double-dummy*).

W żadnym z 4 badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej (INSIST, INLIGHT 2, INHANCE, INVOLVE) nie została zachowana reguła analizy „intention-to-treat” (analiza ITT) dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, wyjątek stanowiła ocena nasilenia duszności wg wskaźnika TDI (zmiana wyniku ≥ 1 punkt) w badaniu INSIST. W badaniach INHANCE oraz INVOLVE wyniki zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku podczas trwania badania. Natomiast w badaniu INLIGHT2 zarówno w analizie skuteczności jak i bezpieczeństwa analiza ITT nie została zachowana. Nie zachowanie analizy ITT w powyższych badaniach stanowi ograniczenie wiarygodności wyników w nich uzyskanych (ze względu na możliwe zaburzenie jednorodności populacji pomiędzy ramionami badania, uzyskanej w wyniku randomizacji).

Ponadto reguła ITT została zachowana w analizie bezpieczeństwa w badaniach INHANCE. W przypadku eksperymentu INLIGHT 2, INVOLVE oraz INHANCE – *Barnes 2010* ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku, w badaniu INSIST reguła ITT została zachowana przy ocenie rezygnacji pacjentów z badania i zgonów.

W pierwszej fazie próby INHANCE (2 tyg. okres leczenia) pacjentów przydzielono do 7 grup: indakaterol (IND) w dawce 75 mcg/dz., 150 mcg/dz., 300 mcg/dz., 600 mcg/dz., tiotropium (TIO) w dawce 18 mcg/dz., formoterol (FOR) w dawce 12 mcg/2 x dziennie oraz placebo. W dalszej części analizy (dla 26- tyg. okresu leczenia badania INHANCE) uwzględniono wyłącznie indakaterol w dawce zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (150 mcg i 300 mcg), tiotropium oraz placebo. Uczestnicy przyjmujący w fazie I formoterol lub indakaterol w dawkach 75 mcg i 600 mcg nie byli włączani do fazy II. Do wybranych 4 grup przydzielono losowo nowych pacjentów. W analizie Wnioskodawcy pominięto wyniki dla tiotropium z uwagi, iż nie został on wskazany jako komparator w analizie. W eksperymencie klinicznym INSIST dla celów analizy zdefiniowano cztery grupy uczestników: the randomized set, the full analysis set (FAS), the *per protocol set* (PPS) oraz the safety set. Analiza skuteczności została przeprowadzona dla populacji FAS oraz PPS, natomiast bezpieczeństwa dla populacji safety set.

We włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy badania przyjęto następujące hipotezy badawcze:

- INHANCE - brak danych o hipotezie badawczej;
- INVOLVE - testowano hipotezę *superiority* dla indakaterolu względem placebo dla punktu końcowego FEV1 po 12 tyg.;
- INSIST - testowano hipotezę *superiority* indakaterolu względem placebo dla punktu końcowego FEV1 po 12 tyg.;
- INLIGHT2 - testowano hipotezę *superiority* indakaterolu względem placebo dla punktu końcowego FEV1, odsetka dni bez zaostrzeń POChP, oceny jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 tyg.

Podsumowując, żadne z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie zostało przeprowadzone w metodyce nacelowanej na wykazanie wyższości IND nad SAL czy FOR. W badaniach INVOLVE, INSIST oraz INLIGHT2 w rzeczywistości badano hipotezę *superiority* dla IND vs PLC, natomiast w badaniu INHANCE nie przedstawiono informacji na temat rodzaju hipotezy badawczej. Z uwagi na powyższe wnioskowanie o przewadze IND nad wybranymi komparatorami, na podstawie wyników z włączonych przez Wnioskodawcę badań RCT, jest obarczone błędem i obniża jego wiarygodność. Niemniej jednak należy zaznaczyć, iż fakt ten (hipotezy *superiority* dla porównania IND vs. PLC) został wskazany przez autorów AKL w przedłożonym dokumencie.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dla wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawca przeprowadził syntezę wyników w podziale ze względu na opisywane porównania (rodzaj komparatora): indakaterol (IND) vs formoterol (FOR) oraz indakaterol (IND) vs salmeterol (SAL).

Dla porównań IND vs FOR (badania INVOLVE oraz INHANCE) nie przeprowadzono metaanalizy (syntezy ilościowej). Argumentami przedstawionymi w analizie Wnioskodawcy były „rozbieżność w sposobie oceny, przedstawiania analizowanych punktów końcowych (skuteczność kliniczna) oraz odmiennych okresów leczenia”.

Wyniki porównań IND vs SAL (badania kliniczne INLIGHT2 oraz INSIST) zostały przedstawione dla dwóch okresów obserwacji 12 tygodni (INSIST, INLIGHT2) oraz 26 tygodni (INLIGHT2). Z uwagi na odrębne okresy obserwacji (12 i 26 tygodni), autorzy analizy nie zdecydowali się na przeprowadzenie metaanalizy uzyskanych w nich wyników.

Do ograniczeń, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa, Wnioskodawca zaliczył następujące punkty:

- „We włączonych do analizy badaniach występują różnice w długości terapii, jakiej poddano pacjentów. Mając na uwadze możliwość wystąpienia różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych uwarunkowanych różnym okresem terapii podjęto decyzję o sporządzeniu dwóch odrębnych analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa w następujących okresach: 2 i 12 tygodni (krótki okres obserwacji) oraz 26 i 52 tygodnie (długi okres obserwacji). Zastosowana w poszczególnych próbach metodologia pozwala wnioskować o braku istotnej heterogeniczności między badaniami, która mogłaby się przełożyć na różnice w efektach.”
- „Ponadto, ze względu na rozbieżność w sposobie oceny i przedstawienia analizowanych punktów końcowych przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe. Wyniki z włączonych prób zostały przedstawione osobno.”
- „Ocenę bezpieczeństwa poszerzono o dodatkowe dane: porównania indakaterolu z placebo z RCT włączonych do analizy głównej i innych RCT o długim czasie obserwacji, badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa, informacje ze stron internetowych EMA, FDA i URPL [redacted]. Nie odnaleziono opublikowanych badań obserwacyjnych oceniających bezpieczeństwo indakaterolu”.
- „Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano parametry spirometryczne (wartość FEV1; *trough* FEV1) oraz wyniki szczególnie istotne z perspektywy pacjenta, tj. kontrolę objawów POChP (TDI, zużycie leków ratunkowych) i jakość życia (SGRQ)”
- „W przypadku badań klinicznych *INLIGHT 2*, *INVOLVE* oraz *INHANCE* ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku”.
- „Pewnym ograniczeniem badań (*INSIST*, *INLIGHT 2*, *INVOLVE*) jest przedstawienie wyników jako średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów, z tego też powodu nie było możliwe ich porównanie z wynikami uzyskanymi w innych badaniach. Dodatkowo, metoda najmniejszych kwadratów zawsze daje błąd o najmniejszej sumie kwadratów. W szczególności, jeśli w danych występuje dużo elementów odstających, rezultaty mogą nie mieć nic wspólnego z rzeczywistą linią trendu”.
- „Ze względu na dużą liczbę wyników, których niewłączenie uniemożliwiłoby poprawne przeprowadzenie analizy zdecydowano się na odczytanie wyników z wykresów (*INLIGHT 2*, *INVOLVE*, *INHANCE*). Taki sposób ekstrakcji danych niesie ze sobą ryzyko powstania błędów, jednakże brak wyników, nawet uzyskanych w tak niepewny sposób powoduje mniejsze ograniczenia analizy niż nie wzięcie tych danych pod uwagę”.
- „Innym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników w próbach klinicznych (*INHANCE*, *INVOLVE*) w przypadku porównania indakaterolu z interwencjami aktywnymi - w badaniach wyniki prezentowane były w sposób szczytkowy (znamiennosć statystyczna p), co w większości przypadków uniemożliwiało wyrażenie wyników w postaci parametrów EBM (OR, RR, NNT)”.
- „W badaniu *INLIGHT 2*, *INHANCE*, *INVOLVE* dozwolone było przyjmowanie współistniejącej terapii wziewnymi kortykosteroidami, przez co mogły wpływać na skuteczność kliniczną oraz

bezpieczeństwo, a tym samym prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników. Jednocześnie jednak należy podkreślić, że jednocześnie stosowanie wziewnych GKS u części pacjentów odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną leczenia POChP”.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w podziale na oceniane punkty końcowe. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla wybranych okresów obserwacji, wyniki pozostałych okresów znajdują się w analizie Wnioskodawcy.

Zakres przedstawionych w AWA wyników obejmuje: parametry czynności płuc (FEV1 „trough”), ocenę duszności (wg wskaźnika TDI), ocenę jakości życia (wg kwestionariusza oceny jakości życia SGRQ), ocenę częstości zaostrzeń choroby, pole pod krzywą AUC oraz ocenę aspektów choroby wg pacjenta. Pozostałe punkty końcowe (głównie inne parametry oceny czynności płuc) znajdują się w analizach wnioskodawcy.

Autorzy analizy we włączonych do przeglądu badaniach, w przypadku oceny parametrów spirometrycznych (FEV1) za różnicę istotną kliniczną pomiędzy analizowaną interwencją, a placebo uznali wartość 120 ml. Ze względu, iż w analizowanych badaniach klinicznych nie przedstawiono informacji o różnicy znamiennej klinicznie pomiędzy IND, a aktywnym komparatorem ustalili ją na poziomie od 40ml do 60 ml.

Ocena parametrów spirometrycznych FEV1

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – wartość FEV1 mierzona przy najniższym stężeniu leku („trough”)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wartość FEV1 „trough”(SD) [^]	MD (95%CI)	IS
FEV1 „trough” [I]	INVOLVE	24h	IND 300	391	1,45(0,20)	0,02 (-0,01;0,05)*	NIE
			FOR	382	1,43 (0,20)		
		12 tyg.	IND 300	389	1,48 (0,20)	0,1 (0,07; 0,13)*	TAK
			FOR	379	1,38 (0,20)		
		52 tyg.	IND 300	320	1,42 (0,36)	0,11 (0,05;0,17)*	TAK
			FOR	300	1,32 (0,35)		
Średnia zmiana FEV1	12 tyg.	IND 300	389	190 (254)	110 (75,12;144,83)*	TAK	
		FOR	379	80 (238)			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia końcowa wartość FEV1 „trough” (SD) [^]	MD (95%CI)	IS
FEV1 „trough” [II]	INLIGHT 2	12 tyg.	IND 150	320	1,45(0,32)	0,06 (0,01;0,11) [#]	TAK
			SAL	317	1,39(0,32)		
		26 tyg.	IND 150	300	1,43(0,33)	0,07 (0,02;0,12) [#]	TAK
			SAL	291	1,36(0,34)		

[^] obliczono metodą najmniejszych kwadratów; *obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy z wykresu; [#]obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu INVOLVE wyniki obydwu grup (IND 300 vs FOR) w zakresie punktu końcowego FEV1 *trough* wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interwencji w zakresie poprawy parametru czynności płuc. Wyniki nie były jedynie istotne statystycznie dla porównania po 24 godzinach. Ponadto w badaniu INVOLVE oceniano także średnią zmianę *trough* FEV1 po 12 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości na początku badania, gdzie odnotowano większą średnią zmianę *trough* FEV1 w grupie leczonej IND 300 w porównaniu do grupy otrzymującej FOR, różnica ta była istotna statystycznie.

Dla porównania IND 150 vs SAL w badaniu INLIGHT 2 różnica średnich końcowych wartości *trough* FEV1 była istotna statystycznie zarówno w krótkim (12 tyg.) jak i dłuższym (26 tyg.) okresie obserwacji na korzyść indakaterolu.

Ponadto w wynikach dla badania INSISIT autorzy wskazali, iż różnica średnich końcowych dla FEV1 *through* w 12 tygodniowym okresie obserwacji wynosiła 60 ml (95%CI:37;82) dla p<0,001 na korzyść indakaterolu.

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Pole pod krzywą AUC (FEV1)

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – pole pod krzywą AUC (FEV1)

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	MD* (95%CI)	Różnica IND vs FOR	IS
Różnice w średnich wartościach AUC (FEV1)	AUC _(1-4h) FEV1	INHANCE	2 tyg.	IND 150	-	0,23(0,16; 0, 29)	0,01 vs FOR	-
				FOR	-	0,22(0,16; 0,28)		
	AUC _(1-4h) FEV1		2 tyg.	IND 300	-	0,28 (0,22; 0,34)	0,06 vs FOR	-
				FOR	-	0,22 (0,16; 0,28)		
	AUC _(5min-11h 45 min) FEV1	INVOLVE	12 tyg.	IND 300	101 [^]	0,21 (0,14;0,27) [']	0,08 vs FOR	TAK
				FOR	100 [^]	0,13(0,07;0,20) [']		
	AUC _(5 min-4h) FEV1			IND 300	102	0,24(0,18;0,30) [']	0,06 vs FOR	NIE
				FOR	103 [#]	0,18(0,12;0,25) [']		
SAL	488			1,41 (0,22)				
Punkt końcowy				Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	MD* (95%CI)
Różnice w średnich wartościach AUC (FEV1)	AUC _(5 min-11 h 45 min) FEV1	INSIST [#]	12 tyg.	IND 150	504	0,06 (0,03;0,009)	1,47(0,20)	TAK
				SAL	488		1,41(0,20)	
	AUC _(5 min-11 h 45 min) FEV1			IND 150	482	0,06 (0,03;0,09)	1,50 (0,22)	TAK
				SAL	477		1,44 (0,22)	
	AUC _(5 min-8 h) FEV1			IND 150	472	0,06 (0,03; 0,09)	1,49 (0,22)	TAK
				SAL	467		1,43 (0,22)	
	AUC _(8 h-11 h 45 min) FEV1			IND 150	480	0,07 (0,04; 0,10)	1,43 (0,22)	TAK
				SAL	472		1,36 (0,24)	
	AUC _(5 min-11 h 45 min) FEV1 ^{\$}			IND 150	425	0,06 (0,03;0,09)	1,47(0,21)	TAK
				SAL	415		1,41(0,20)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy z wykresu; [^]obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy; [#] Średnia z zakresów liczebności podanych w badaniu (dla grupy indakaterolu zakres wynosił 99-102 oraz dla grupy formoterolu 97-103);⁻ Obliczono metodą najmniejszych kwadratów; [^]populacja *per protocol*

W badaniu INHANCE ocenianym punktem końcowym było AUC_(1-4h) FEV1 po 2 tyg. obserwacji, wyniki przedstawiono jako różnice w grupie otrzymującej aktywne leczenie wobec placebo. Odnotowane różnice pomiędzy IND, a FOR po 2 tyg. obserwacji niezależnie od dawki IND były porównywalne. Natomiast w badaniu INVOLVE większe pole pod krzywą AUC dla FEV1 odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących indakaterol, wyniki znamienne statystycznie odnotowano dla wartości AUC mierzonego 5 min. do 11 h i 45 min na korzyść IND (p<0,05). W analizie wnioskodawcy przedstawiono także (dla badania INVOLVE) wyniki dla punktu końcowego maksymalna wartość FEV1 (*peak* FEV1) po 12 tygodniach terapii, wyniki dla podgrupy pacjentów, w której pomiary wykonywano w serii punktów czasowych w czasie 24 h od podania leku nie były istotne statystycznie.

W badaniu INSITST różnice średnich końcowych wartości AUC dla parametru FEV1 dla populacji *full analysis set* były wyższe w grupie indakaterolu dla wszystkich pomiarów oraz istotne statystycznie. Ponadto różnica średnich końcowych wartości AUC dla FEV1 w przedziale czasowym od 5 min do 11h 45 min po porannej dawce leku dla populacji *per protocol* dla analogicznego okresu obserwacji była istotna statystycznie na korzyść IND150.

Ocena stopnia duszności według wskaźnika TDI

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – ocena stopnia nasilenia duszności wg wskaźnika TDI

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana względem placebo (95% CI)	MD (95%CI)	IS
---------------	---------	------------------	-------------	---	--	------------	----

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

TDI	INVOLVE	12 tyg.	IND 300	405	1,17 (0,76;1,58)	0,45 p<0,05	TAK
			FOR	400	0,72 (0,30; 1,13)		
		52 tyg.	IND 300	405	1,00 (0,53; 1,47)	0,29 NS	NIE
			FOR	400	0,71 (0,24; 1,19)		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana do wartości wyjściowej (95% CI)	MD (95%CI)	IS
TDI	INSIST	12 tyg	IND 150	509	2,78 (4,17)	0,64 (0,13;1,15)	TAK
			SAL	523	2,14 (4,19)		
	INLIGHT 2	12 tyg.	IND 150	303	2,37 (3,31)	0,75 (0,25;1,25)	TAK
			SAL	296	1,62 (2,92)		
		26 tyg.	IND 150	297	2,28 (3,45)	0,23 (-0,31;0,77)	NIE
			SAL	289	2,05 (3,23)		

^ Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

Ocena wartości wskaźnika TDI w badaniu INVOLVE dokonywana była po 12 i 52 tyg. leczenia, wyższy wyniki oznaczał lepsze funkcjonowanie układu oddechowego. Wg publikacji (Mahler 2005) za klinicznie istotną poprawę kontroli duszności uznawano różnicę wynoszącą 1 punkt lub więcej. Wyniki istotny statystycznie uzyskano dla porównanie IND vs FOR po 12 tygodniu leczenia, natomiast obserwacja w przypadku 52 tygodniowego okresu obserwacji nie była znamieną statystycznie.

Wynik dotyczący oceny stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI (tj. różnica średnich końcowych) otrzymany w badaniu INSIST był istotny statystycznie dla 12 tygodniowego okresu obserwacji jednakże nie przełożył się na istotną klinicznie poprawę duszności względem salmeterolu MD=0,64 (95%CI:0,13;1,15), gdyż zmiana istotna klinicznie to zmiana o co najmniej 1 pkt.

Otrzymana różnica średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu INLIGHT 2 w czasie 12 tygodni terapii była większa w grupie IND w porównaniu do wyników grupy przyjmującej SAL i istotna statystycznie, natomiast różnica średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej w 26 tygodniu badania była nieistotna statystycznie, powyższe wyniki nie były istotne klinicznie.

Ocena jakości życia - SGRQ

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg kwestionariusza SGRQ

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana w liczbie punktów po 12 i 52 tyg. (SD)*	MD*(95%CI)	IS
SGRQ (jakość życia)	INVOLVE	12 tyg.	IND 300	372	37,37 (14,7)	-0,63 (-2,70; 1,44)	NIE
			FOR	359	38,00 (13,8)		
		52 tyg.	IND 300	322	36,58 (16,1)	-0,72 (-3,14; 1,70)	NIE
			FOR	302	37,30 (14,6)		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (SD)*	MD*(95%CI)	IS
SGRQ (jakość życia)	INLIGHT 2	12 tyg.	IND 150	309	7,73(14,2)	2,29(0,15;4,43)	TAK
			SAL	301	5,44(12,7)		
		26 tyg.	IND 150	299	6,75(14,2)	1,23(-1,10;3,56)	NIE
			SAL	292	5,52(14,7)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy z wykresu;

Wyniki obydwu grup (IND 300 vs FOR) w zakresie punktu końcowego ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interwencji w zakresie poprawy jakości życia. W żadnym punkcie czasowym nie odnotowano znamiennej (statystycznie lub klinicznie) przewagi jednej z interwencji, ponieważ za klinicznie istotną przyjmuje się różnicę ≥ 4 pkt.

Wyniki dla porównania IND 150 vs SAL wskazują na większą średnią zmianę w stosunku do wartości początkowej w ogólnej ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ u pacjentów z grupy IND, jednakże tylko wynik dotyczący oceny po 12 tyg. terapii jest istotny statystycznie.

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Zaostrzenia POChP

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – zaostrzenia choroby

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Parametr	IND 300	FOR	OR*(95%CI)
Zaostrzenia POChP	INVOLVE	52 tyg.	Liczby i odsetek pacjentów u których wystąpiło zaostrzenia podczas 52 tyg terapii N/n (%)	405/133 (32,8)	400/126 (31,5)	1,06 (0,78;1,45)
			Odsetek pacjentów bez zaostrzeń POChP po 12 msc. (95% CI)	63,1 (58,1; 68,1)	65,0 (60,0; 70,0)	-
			HR wystąpienia zaostrzeń choroby vs PL (95% CI)	0,77 (0,606; 0,975)	0,77 (0,605; 0,981)	-
			Wskaźn k częstości zaostrzeń na rok	0,60	0,56	-
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Parametr	IND 150	SAL	OR*(95%CI)
Zaostrzenia POChP	INLIGHT 2	26 tyg.	Liczby i odsetek pacjentów u których wystąpiło zaostrzenia podczas 26 tyg terapii N/n (%)	330/60(18,2)	333/51(15,3)	1,23 (0,80;1,89)
			Odsetek pacjentów bez zaostrzeń POChP po 6 msc. (95% CI)	80,4 (76,0;84,9)	80,6 (73,7;87,5)	-
			HR wystąpienia zaostrzeń choroby vs PL (95% CI)	0,78 (0,55;1,12)	0,66 (0,45;0,96)	-
			Wskaźn k częstości zaostrzeń na rok	0,68	0,69	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy

Wyniki uzyskane w obydwu grupach (IND 300 vs FOR), w zakresie punktu końcowego częstość występowania zaostrzeń POChP, były porównywalne. Hazard względny dla wystąpienia zaostrzeń w porównaniu do placebo był znamieny statystycznie, jednocześnie nie uzyskano wyniku znamienego statystycznie dla porównania IND 300 vs FOR. Iloraz szans obliczony przez autorów analizy także nie był znamieny statystycznie dla porównania IND 300 vs FOR.

Wyniki dotyczące zaostrzeń choroby uzyskane w badaniu INLIGHT2 były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami (IND vs SAL). Hazard względny dla wystąpienia zaostrzeń dla IND150 w porównaniu do PLC nie był znamieny statystycznie, natomiast HR dla porównania SAL vs PLC był istotny statystycznie.

Ocena aspektów choroby wg pacjenta

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – zaostrzenia choroby

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia zmiana wzg. PLC (95% CI)	Różnica IND vs FOR; znamienność statyst. p
INVOLVE	Zmiana w średniej liczbie wzięwów salbutamolu na dobę	IND 300	405	-1,67 (-1,97; 1,37)	0,34 vs FOR p < 0,05
		FOR	400	-1,33 (-1,63; 1,03)	
	Zmiana w porannej wartości PEF (l/min)	IND 300	405	28,3 (22,8; 33,8)	11,3 vs FOR p ≤ 0,001
		FOR	400	17,0 (11,5; 22,6)	
	Zmiana w wieczornej wartości PEF (l/min)	IND 300	405	24,6 (19,2; 30,1)	8,9 vs FOR p ≤ 0,001
		FOR	400	15,7 (10,2; 21,1)	
	Odsetek dni bez objawów dziennych choroby	IND 300	405	2,7 (0,3; 5,1)	0,2 vs FOR NS
		FOR	400	2,9 (0,5; 5,3)	
	Odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych aktywności	IND 300	405	8,5 (4,6; 12,5)	2,3 vs FOR NS
		FOR	400	6,2 (2,3; 10,2)	
	Odsetek nocy bez przebudzeń	IND 300	405	6,6 (3,1; 10,1)	2,4 vs FOR NS
		FOR	400	4,2 (0,8; 7,7)	
	Odsetek dni bez użycia salbutamolu	IND 300	405	23,6 (19,0; 28,1)	6,3 vs FOR p < 0,01

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95%CI)
	Odsetek dni ze złą kontrolą POChP	FOR	400	17,3 (12,2; 21,9)	0,1 vs FOR NS
		IND 300	405	-4,7 (-8,4; -1,0)	
		FOR	400	-4,8 (-8,5; -1,1)	
INLIGHT 2	Zmiana w średniej liczbie wzięwów salbutamolu	IND 150	308	-1,3 (2,81)	-0,1 (-0,54; 0,34)
		SAL	307	-1,2 (2,80)	
	Zmiana w porannej wartości PEF (l/min)	IND 150	308	25,3 (47,7)	10,1 (2,55; 17,65)
		SAL	307	15,2 (47,8)	
	Zmiana w wieczornej wartości PEF (l/min)	IND 150	308	23,4 (49,1)	10,7 (2,94; 18,46)
		SAL	307	12,7 (49,1)	
	Odsetek dni bez objawów dziennych choroby	IND 150	308	10,5 (19,48)	1,6 (-1,48; 4,68)
		SAL	307	8,9 (19,45)	
	Odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych aktywności	IND 150	308	42,5 (30,71)	4,3 (-0,55; 9,15)
		SAL	307	38,2 (30,66)	
	Odsetek nocy bez przebudzeń	IND 150	308	71,6 (28,26)	0,8 (-3,68; 5,28)
		SAL	307	70,8 (28,38)	
	Odsetek dni bez użycia salbutamolu	IND 150	308	59,7 (45,28)	5 (-2,15; 12,15)
		SAL	307	54,7 (45,21)	
	Odsetek dni ze złą kontrolą POChP	IND 150	310	34,1 (32,04)^	0 (-5,04; 5,04)
		SAL	310	34,1 (32,04)^	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Średnia z zakresów liczebności podanych w badaniu (dla indakaterolu zakres wynosił 306-310 pacjentów oraz 303-310 dla grupy salmeterolu). Oprócz punktu końcowego odsetek dni ze złą kontrolą POChP. ^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów

Ocena aspektów choroby wg pacjenta dotyczyła m.in. oceny wartości parametru PEF (ang. *peak expiratory flow* - szczytowy przepływ wydechowy), który był mierzony rano oraz wieczorem oraz odsetek dni bez objawów choroby, odsetek nocy bez przebudzeń, odsetek dni bez użycia salbutamolu, odsetek dni ze złą kontrolą POChP oraz odsetek dni z możliwością wykonywania codziennych aktywności. Parametry były rejestrowane przez pacjentów w dziennikach choroby.

W zakresie oceny aspektów choroby według pacjenta wyniki w badaniu INVOLVE zostały przedstawione jako wartości średnie ocenianego parametru w porównaniu do wartości w grupie placebo. W przypadku zmiany w średniej liczbie wzięwów salbutamolu na dobę, zmiany porannej i wieczornej wartości PEF oraz odsetka dni bez użycia salbutamolu wyniki były znamienne statystycznie.

W przypadku oceny aspektów choroby raportowanych w badaniu INLIGHT2 wyższe zmiany w porannej i wieczornej wartości PEF odnotowano w grupie pacjentów leczonych indakaterolem, były one istotne statystycznie.

Analiza skuteczności praktycznej:

Wnioskodawca przedstawił ponadto wyniki analizy skuteczności praktycznej, gdzie w ramach niesystematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje dotyczące praktycznych korzyści z zastosowania produktu leczniczego Onbrez Breezhaler. Były to badanie obserwacyjne, oceniające wpływ częstości podawania leków wziewnych w POChP na stosowanie się pacjentów do zaleceń dawkowania (Toy 2011) oraz dwie publikacje opisujące badania oceniające parametry inhalatora Breezhaler (Pavkov 2008, Pavkov 2010).

W publikacji Toy 2011 w największym stopniu do zaleceń stosowali się pacjenci stosujący lek dawkowany 1 raz dziennie (średnia PDC: 43,3%), gorzej pacjenci przyjmujący leki wymagające dawkowania 2, 3 i 4 razy dziennie (odpowiednio: 37,0%, 30,2% i 23,0%). Opisany wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Rezultaty cytowanego badania były zgodne z innymi, cytowanymi przez autorów badaniami, oceniającymi analogiczne zależności u pacjentów cierpiącymi na inne choroby przewlekłe (np. nadciśnienie), jak również wynikami badań oceniających stopień *adherence* w leczeniu poszczególnymi lekami wziewnymi w POChP.

Natomiast z wyników badań przedstawionych w publikacjach Pavkov 2008 i Pavkov 2010 wynika, że inhalator typu Breezhaler jest inhalatorem niskooporowym, stosowanym w szerokiej populacji pacjentów z POChP, umożliwiającym dostarczenie stabilnej dawki i frakcji cząstek drobnych, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby i przepływu wydechowego.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono główne wyniki dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, pozostałe wyniki dostępne są w analizie Wnioskodawcy.

IND vs FOR

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa dla badania INHANCE (2 tyg.) i INVOLVE (52 tyg. terapii)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka (µg)	IND		FOR	
				N	n(%)	N	n(%)
INHANCE	Rezygnacja z badania ogółem	2 tyg.	150	111	12 (10,8)	112	9 (8,0)
		2 tyg.	300	114	7 (6,1)	112	9 (8,0)
	Rezygnacja z badania - Działania niepożądane ogółem	2 tyg.	150	111	4 (3,6)	112	3 (2,7)
		2 tyg.	300	114	2 (1,8)	112	3 (2,7)
	Rezygnacja z badania - Niezadowolenie z efektów leczenia	2 tyg.	150	111	2 (1,8)	112	1 (0,9)
		2 tyg.	300	114	2 (1,8)	112	1 (0,9)
	Poważne działa niepożądane	2 tyg.	150	111	2 (1,8)	112	1 (0,9)
		2 tyg.	300	114	2 (1,8)	112	1 (0,9)
INVOLVE	Zgon	52 tyg.	300	437	1(0,23)	435	5(1,15)
	Rezygnacja z badania ogółem	52 tyg.	300	437	99 (22,7)	435	112 (25,7)
	Rezygnacja z badania -Działania niepożądane ogółem	52 tyg.	300	437	35 (8,0)	435	40 (9,2)
	Rezygnacja z badania - Niezadowolenie z efektów leczenia	52 tyg.	300	437	12 (2,7)	435	12 (2,7)
	Rezygnacja z badania - Nieprawidłowości w wyn kach laboratoryjnych	52 tyg.	300	437	1 (0,22)	435	1 (0,22)

Częstość rezygnacji z badania w badaniu INHANCE była zbliżona w obydwu grupach. Natomiast częstość wystąpienia zgonów w badaniu INVOLVE była wyższa w grupie FOR w porównaniu do grupy IND (1,15% vs 0,23%). Obliczone w analizie Wnioskodawcy ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa dla badania INVOLVE (52 tyg. terapii) – działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka (µg)	IND		FOR	
				N	n(%)	N	n(%)*
INVOLVE	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (ogółem)	52 tyg.	300	437	36 (8,2)	434	42 (9,7)
	Pogorszenie POChP	52 tyg.	300	437	5 (1,1)	434	17 (3,9)
	Duszności	52 tyg.	300	437	4 (0,9)	434	1 (0,2)
	Astenia	52 tyg.	300	437	3 (0,7)	434	0 (0,0)
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	52 tyg.	300	437	2 (0,5)	434	4 (0,9)
	Nagły zgon	52 tyg.	300	437	1 (0,2)	434	0 (0,0)
	Niewydolność oddechowa	52 tyg.	300	437	0 (0,0)	434	4 (0,9)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były zbliżone w obydwu porównywanych grupach w badaniu INVOLVE. Jedynie pogorszenie choroby było nieznacznie wyższe w grupie FOR w porównaniu do grupy IN (3,9% vs 1,1%). Obliczony w analizie Wnioskodawcy iloraz szans dla tego punktu końcowego jest znamienne statystycznie OR=0,28(95%CI:0,08;0,81) (na korzyść IND)

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa dla badania INHANCE (2 tyg.) i INVOLVE (52 tyg. terapii) działania niepożądane \geq 5%

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka (μ g)	IND		FOR		
				N	n(%)	N	n(%)	
INHANCE	Jakiekolwiek działanie niepożądane	2tyg.	150	110	47 (42,7)	111	38 (34,2)	
		2tyg.	300	114	43 (37,7)	111	38 (34,2)	
	Ból głowy	2tyg.	150	110	7 (6,4)	111	6 (5,4)	
		2tyg.	300	114	2 (1,8)	111	6 (5,4)	
	Kurcze mięśni	2tyg.	150	110	2 (1,8)	111	1 (0,9)	
		2tyg.	300	114	4 (3,5)	111	1 (0,9)	
	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2tyg.	150	110	3 (2,7)	111	1 (0,9)	
		2tyg.	300	114	2 (1,8)	111	1 (0,9)	
	Kaszel	2tyg.	150	110	6 (5,4)	111	1 (0,9)	
		2tyg.	300	114	2 (1,8)	111	1 (0,9)	
	INVOLVE	Jakiekolwiek działanie niepożądane	52 tyg.	300	437	310 (70,9)	434	283 (65,2)
		Pogorszenie POChP	52 tyg.	300	437	140 (32,0)	434	134 (30,9)
Zapalenie nosogardzieli		52 tyg.	300	437	73 (16,7)	434	62(14,3)	
Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych		52 tyg.	300	437	29 (6,6)	434	23 (5,3)	
Bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych		52 tyg.	300	437	27 (6,2)	434	22 (5,1)	
Kurcze mięśni		52 tyg.	300	437	23 (5,3)	434	12 (2,8)	
Kaszel		52 tyg.	300	437	32(7,3)	434	17(3,9)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych ;

Częstość działań niepożądanych w obydwu grupach była zbliżona, co przedstawia tabela powyżej. Najczęstszym obserwowanym w badaniu INHANCE był ból głowy, jego częstość = była nieznacznie wyższa w grupie IND 150 niż w grupie FOR (6,4% vs 5,4%). Kolejnym zdarzeniem niepożądanim pod względem częstości występowania w tym badaniu był kaszel, który częściej raportowano w grupach IND 150 oraz IND 300 w porównaniu do FOR (odpowiednio: 5,4% vs 0,9% oraz 1,8% vs 0,9%).

Najczęstszym działaniem niepożądanim raportowanym w badaniu INVOLVE było pogorszenie POChP. Częstość jego raportowania była nieznacznie wyższa w grupie IND w porównaniu do grupy FOR (32,5% vs 30,9%). Ponadto działaniem niepożądanim które raportowano częściej w grupie IND niż w grupie FOR był kaszel (odpowiednio 7,3% vs 3,9%). Iloraz szans dla wystąpienia tego punktu końcowego wg autorów analizy wynosi OR=1,94 (95%CI:10,3;3,78). Jest to wynik znamienne statystycznie. Pozostałe obliczone w analizie Wnioskodawcy ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

Autorzy analizy przedstawili ponadto ocenę parametrów laboratoryjnych i życiowych podczas 2 tyg. terapii w badaniu INHANCE częstość występowania nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych była niska i zbliżona w obydwu grupach IND i FOR.

IND vs SAL

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa badania INSIST oraz INLIGHT – rezygnacje z badania

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka (μ g)	IND		SAL	
				N	n(%)	N	n(%)*
INSIST	Zgon	12 tyg.	150	560	2(0,35)	563	1(0,18)

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka (µg)	IND		SAL	
				N	n(%)	N	n(%)*
	Rezygnacje ogółem	12 tyg.	150	560	49 (8,8)	563	40 (7,1)
	Rezygnacje Działania niepożądane	12 tyg.	150	560	21 (3,8)	563	13 (2,3)
	Rezygnacje Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	12 tyg.	150	560	2 (0,4)	563	0(0,0)
	Rezygnacje Niezadowolenie z efektów leczenia	12 tyg.	150	560	2 (0,4)	563	2 (0,4)
INLIGHT	Zgon	26 tyg.	150	330	1(0,30)	333	0
	Rezygnacje ogółem	26 tyg.	150	330	44 (13,2)	333	50 (15,0)
	Rezygnacje Działania niepożądane	26 tyg.	150	330	18 (5,4)	333	16 (4,8)
	Rezygnacje Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	26 tyg.	150	330	2 (0,6)	333	1 (0,3)
	Rezygnacje Niezadowolenie z efektów leczenia	26 tyg.	150	330	1 (0,3)	333	2 (0,6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

W badaniu INSIST podczas 12 tygodniowego okresu obserwacji odnotowano 3 przypadki zgonów, z czego 2 (0,35%) w grupie IND oraz 1 (0,18%) w grupie SAL. W zakresie rezygnacji z badania odnotowane odsetki były porównywalne w obydwu grupach.

W badaniu INLIGHT w czasie 26 tygodni terapii odnotowano jeden przypadek zgonu (0,3%) w grupie IND, był on spowodowany zatrzymaniem akcji serca. W zakresie rezygnacji z badania w tej próbie klinicznej odsetki pacjentów były porównywalne. Obliczone w analizie Wnioskodawcy ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa badania INSIST oraz INLIGHT – poważne działania niepożądane

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka (µg)	IND		SAL	
				N	n(%)	N	n(%)*
INSIST	Poważne działania niepożądane Ogółem	12 tyg.	150	559	20 (3,6)	562	16 (2,8)
	Poważne działania niepożądane Choroby serca	12 tyg.	150	559	6 (1,1)	562	2 (0,4)
	Poważne działania niepożądane Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	12 tyg.	150	559	4 (0,7)	562	8 (1,4)
INLIGHT	Poważne działania niepożądane Ogółem	26 tyg.	150	330	26(7,8)	333	19(5,7)

W badaniu INSIST podczas 12 tygodniowego okresu obserwacji odnotowano wyższy odsetek poważnych działań niepożądanych ogółem w grupie IND w porównaniu do grupy SAL (odpowiednio 3,6% vs 2,8%), wyniki w próbie INLIGHT2 były analogicznej tj. wyższe w grupie IND w porównaniu do grupy SAL (7,8% vs 5,7%). Obliczone w analizie Wnioskodawcy ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa badania INSIST oraz INLIGHT – działania niepożądane

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka (µg)	IND		SAL	
				N	n(%)	N	n(%)*
INSIST	Działania niepożądane ogółem	12 tyg.	150	559	189 (33,8)	562	188 (33,5)
	Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	12 tyg.	150	559	59 (10,6)	562	67 (11,9)
	Infekcje i zakażenia	12 tyg.	150	559	55 (9,8)	562	58 (10,3)
	Zaburzenia ze strony układu ruchu i tkanki łącznej	12 tyg.	150	559	35 (6,3)	562	29 (5,2)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 tyg.	150	559	33 (5,9)	562	38 (6,8)
	Zaburzenia związane z układem nerwowym	12 tyg.	150	559	33 (5,9)	562	31 (5,5)
	Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne	12 tyg.	150	559	20 (3,6)	562	10 (1,8)
	Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	12 tyg.	150	559	18 (3,2)	562	16 (2,8)

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka (µg)	IND		SAL	
				N	n(%)	N	n(%)*
	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	12 tyg.	150	559	9 (1,6)	562	12 (2,1)
	Zaburzenia naczyniowe	12 tyg.	150	559	9 (1,6)	562	6 (1,1)
	Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	12 tyg.	150	559	8 (1,4)	562	8 (1,4)
	Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	12 tyg.	150	559	7 (1,3)	562	11 (2,0)
	Krew i układ limfatyczny	12 tyg.	150	559	6 (1,1)	562	4 (0,7)
	Zaburzenia psychiczne	12 tyg.	150	559	6 (1,1)	562	14 (2,5)
	Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	12 tyg.	150	559	1 (0,2)	562	7 (1,2)
INLIGHT2	Ogółem	26 tyg.	150	330	169 (51,2)	333	152 (45,6)
	Pogorszenie POChP	26 tyg.	150	330	60 (18,2)	333	51 (15,3)
	Zapalenie nosogardzieli	26 tyg.	150	330	24 (7,3)	333	29 (8,7)
	Bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych	26 tyg.	150	330	14 (4,2)	333	3 (0,9)
	Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych	26 tyg.	150	330	10 (3,0)	333	3 (0,9)
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych	26 tyg.	150	330	9 (2,7)	333	13 (3,9)
	Bóle pleców	26 tyg.	150	330	7 (2,1)	333	12 (3,6)
	Zwiększenie długości odstępu QTc > 60 ms.	26 tyg.	150	330	1 (0,30)	333	1 (0,30)
	Tachykardia	26 tyg.	150	330	1 (0,30)	333	1 (0,30)
	Drżenia	26 tyg.	150	330	1 (0,30)	333	0
Kaszel	26 tyg.	150	330	8(2,4)	333	9(2,7)	

W badaniu INSIST najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia oddechowe oraz ADR ze strony klatki piersiowej: odpowiednio 11,6% w grupie SAL vs 10,6% w grupie IND.

W badaniu INLIGHT2 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: pogorszenie choroby oraz zapalenie nosogardzieli. Dla punktu końcowego poroszenie POChP w grupie IND odnotowano wyższy odsetek występowania tego punktu końcowego w porównaniu do grupy przyjmującej SAL (18,2% vs 15,3%). Natomiast w przypadku zapalenia nosogardzieli odnotowano wyższy odsetek występowania w grupie SAL w porównaniu do grupy IND (8,7% vs 7,3% odpowiednio). Ponadto autorzy badania INLIGHT2 badali epizody kaszlu po podaniu leku, w grupie IND odnotowano 17,6% pacjentów natomiast w grupie SAL 0,9%, a iloraz szans wskazany w analizach wnioskodawcy wynosił 23,46(95%CI:7,48;117,94). Wynik ten był znamieny statystycznie.

Informacje z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Ocena na podstawie pierwotnych badań klinicznych autorzy AKL do oceny bezpieczeństwa w krótkim okresie obserwacji włączyli 4 badania RCT (INLIGHT2, INHANCE, SHINE oraz *van de Maele 2010*) w których porównywano IND bezpośrednio z PLC. Profil raportowanych działań niepożądanych odpowiadał działaniom przedstawionym w dokumencie ChPL Onbrez Breezhaler. Do oceny bezpieczeństwa IND w długim okresie obserwacji odpowiadającym 52 tygodniom włączono 2 badania INDORSE oraz INVOLVE porównujące IND z PLC. Wyniki oceny długoterminowej również były zbieżne z wynikami przedstawionymi w ChPL ocenianej technologii medycznej.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie doniesień wtórnych

Publikacja Worth 2010 będącą przeglądem niesystematycznym została włączona do dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Celem publikacji Worth 2010 była ocena sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-

naczyniowych działań niepożądanych u pacjentów z POChP. W analizie uwzględniono dane kliniczne 4635 pacjentów ze zdiagnozowaną umiarkowaną do ciężkiej POChP pochodzące z 3 badań III fazy trwających powyżej 6 mies. (INVOLVE, INHANCE, INLIGHT 2) podczas których chorych leczono za pomocą indakaterolu, formoterolu, salmeterolu tiotropium oraz placebo. Analizowano przypadki zgonów, które wystąpiły w trakcie i 30 dni po zaprzestaniu leczenia. W grupie IND odnotowano 4 (0,2%) przypadki zgonu w grupie leczonej z czego 3 zgony związane z CCV – sercowo naczyniowymi działaniami niepożądanymi, po 2 w grupie FOR i TIO, żadnego zgonu w grupie SAL oraz 7 zgonów w grupie PLC. Nie stwierdzono znamienych statystycznie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zgonu oraz zgonu związanego z CCV pomiędzy komparatorami aktywnymi a PLA. Autorzy publikacji Worth 2010 nie wykazali znamienności statystycznej w zwiększeniu ryzyka sercowo- i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych ogółem w grupie IND (w żadnej z analizowanych dawek) oraz w grupach otrzymujących FOR i SAL w porównaniu do grupy otrzymującej PLA, a także w przypadku porównań IND z pozostałymi preparatami. W zakresie skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi oraz tętna odsetki były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami.

Donohue 2010 - celem publikacji była ocena bezpieczeństwa do przeglądu włączono 11 badań klinicznych (m.in. ocenianych w niniejszej AWA: INVOLVE, INHANCE, INLIGHT2 oraz INSIST) Łącznie spośród 2611 pacjentów w grupie IND150 odnotowano 4 przypadki zgonów, w grupie IND 300 liczącej 1157 pacjentów odnotowano 2 przypadki zgonów oraz w grupie PLC liczącej 2012 pacjentów 14 przypadków. Profil działań niepożądanych odpowiadał działaniom niepożądanym ujętym w ChPL.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Onbrez Breezhaler (wersja dokumentu z dnia 11.09.2013)

Zgodnie z treścią ChPL do najczęstszych działań niepożądanych przy stosowaniu zalecanych dawek ocenianego leku należy: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,2%), kaszel (8,2%), bóle głowy (3,7%) i skurcze mięśni (3,5%). Działania te w przeważającej większości miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a częstość ich występowania zmniejszała się podczas kontynuowania terapii.

Wg informacji z ChPL Podczas stosowania zalecanych dawek produktu Onbrez Breezhaler, działania niepożądane u pacjentów z POChP wykazywały nieistotne klinicznie cechy pobudzenia receptorów beta2. Średnia zmiana częstości pracy serca wynosiła mniej niż jedno uderzenie na minutę, tachykardia nie była często obserwowana i zgłaszano ją z podobną częstością jak podczas stosowania placebo. Nie wykrywano istotnego wydłużenia odstępów QTcF w porównaniu z placebo. Częstość występowania zauważalnych odstępów QTcF [tzn. >450 ms (mężczyźni) oraz >470 ms (kobiety)] oraz ilość zgłoszeń występowania hipokaliemii była podobna jak w przypadku placebo. Średnie maksymalne zmiany stężenia glukozy we krwi były podobne dla produktu Onbrez Breezhaler oraz placebo.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii. Na stornie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) autorzy analiz odnaleźli datowaną na 2012 rok informację dotyczącą Arcapta Neohaler (nazwa handlowa produktu leczniczego Onbrez Breezhaler w USA), że lek powinien być przeciwwskazany u osób z nadwrażliwością na indakaterol lub na którykolwiek z jego składników. Dodatkowo, podano informację o wprowadzeniu nowych działań niepożądanych do ChPL (paradoksalny skurcz oskrzeli, nadwrażliwość) odnotowanych po zastosowaniu indakaterolu, które są uwzględnione w aktualnej wersji dokumentu.

Ponadto nie odnaleziono raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Onbrez Breezhaler nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). (stan wiedzy na dzień 19.12.2013)

Podczas weryfikacji w AOTM, odnaleziono publikację "*indacatérol (ONBREZ BREEZHALER) Un bêta-2 stimulant de longue durée d'action, sans plus dans la BPCO; La Revue Prescrire*", maj 2011, tom 31 N° 331, str. 328-332, opublikowaną we francuskojęzycznych Prescrire.

Według autorów publikacji u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), leki rozszerzające oskrzela wykazują niewielką skuteczność w kontroli objawów. Nie zostało udowodnione, że spowalniają one progresję choroby. Krótkodziałający β 2-agoniści, np. salbutamol, stanowią składową leczenia pierwszego wyboru. Natomiast długodziałający β 2-agoniści stanowią opcję terapeutyczną w przypadku występowania objawów nocnych.

Ponadto u pacjentów z POChP, indakaterol nie wydaje się być bardziej skuteczny w kontroli objawów choroby od innych leków rozszerzających oskrzela z grupy długodziałających β 2-agonistów. Profil działań niepożądanych dla indakaterolu jest taki jak dla grupy β 2-agonistów. Wydaje się, że niektóre działania niepożądane występują częściej niż w przypadku innych długodziałających β 2-agonistów, a zaliczyć do nich można kaszel po inhalacji, hiperglikemię oraz infekcje dróg oddechowych, a także być może zaburzenia serca. W publikacji zawarto również stwierdzenie, iż w praktyce, indakaterol nie daje terapeutycznej przewagi nad istniejącymi metodami leczenia chorych na POChP. Lepiej używać bardziej sprawdzone leki, a w razie konieczności zastosować dodatkowo terapię nielekową. Zaprzestanie ekspozycji na czynniki toksyczne, w tym na dym tytoniowy, pozostaje jednym sposobem o udowodnionym korzystnym wpływie na rozwój tej choroby.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania indakaterolu w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (wyszukiwanie zakończono dnia 30.08.2013 r.). W dwóch z trzech odnalezionych publikacji (*Price 2011*, *Price 2013*) jednym z analizowanych porównań było porównanie IND 150 vs SAL. Wyniki przedstawiono dla 3-letniego horyzontu czasowego (dla prac *Price 2011* oraz *Price 2013*) oraz 5-letniego i dożywotniego (20-letniego) horyzontu czasowego (*Price 2013*). W każdym z przypadków indakaterol okazał się strategią dominującą, tj. mniej kosztowną i bardziej skuteczną w porównaniu do leczenia salmeterolem. Z kolei publikacja *Guillermo Ariza 2012* porównuje indakaterol z salmeterolem stosowanym w skojarzeniu z flutykazonem (50/500 μ g dwa razy dziennie) oraz formoterolem stosowanym w skojarzeniu z budezonidem (9/320 μ g dwa razy dziennie). Wyniki analizy wskazują, że zastąpienie połączenia salmeterolu i flutykazonu lub formoterolu i budezonidu przez indakaterol będzie prawdopodobnie skutkowało oszczędnościami w Kolumbijskim systemie ochrony zdrowia.

Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<i>Price 2013</i>	Wielka Brytania waluta: GBP (£) perspektywa: płatnika publicznego (NHS)	Indakaterol (150 μ g) versus salmeterol (50 μ g dwa razy dziennie): IND 150 vs SAL Indakaterol (150 μ g) versus tiotropium (18 μ g): IND 150 vs TIO Indakaterol (300 μ g) versus tiotropium (18 μ g): IND 300 vs TIO Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)	CUA; model Markowa; stany w modelu: wg postaci POChP klasyfikacji GOLD „łagodna” (I), „umiarkowana” (II), „ciężka” (III), „bardzo ciężka” (IV); w każdej z postaci możliwe dwa dodatkowe stany odpowiadające wystąpieniu zaostrzeń: „zaostrzenie ciężkie”, „zaostrzenie nie ciężkie” zgon Możliwe przejścia w modelu: (1) wystąpienie zaostrzeń ciężkich, (2) wystąpienie zaostrzeń nie ciężkich, (3) przejście do innej postaci POChP, (4) pozostanie w tym samym stanie lub (5) zgon. Długość cyklu – 3 miesiące, stopa dyskontowa = 3,5% (dla kosztów i efektów) horyzont czasowy: 3 lata (dodatkowo 5 lat oraz dożywotni (20 lat)	Horyzont 3-letni <u>QALY:</u> IND 150: 2,158; TIO: 2,150 <u>Zyskane QALY:</u> 0,008 IND 150: 2,158; SAL: 2,149 <u>Zyskane QALY:</u> 0,008 IND 300: 2,162; TIO: 2,151 <u>Zyskane QALY:</u> 0,011 <u>Koszty:</u> IND 150: £4534; TIO: £4781 <u>Różnica kosztów:</u> - £248 IND 150: £4583; SAL: £4692 <u>Różnica kosztów:</u> - £110 IND 300: £4501; TIO: £4760 <u>Różnica kosztów:</u> - £259 <u>ICUR:</u> IND 150 vs TIO: IND terapia dominująca IND 150 vs SAL: IND terapia dominująca IND 300 vs TIO: IND terapia dominująca Horyzont 5-letni i dożywotni (20 lat): <u>ICUR:</u> IND 150 vs TIO: IND terapia dominująca IND 150 vs SAL: IND terapia dominująca IND 300 vs TIO: IND terapia dominująca <u>Wnioski:</u> Wyniki analizy pokazują, że indakaterol jest terapią dominującą zarówno dla porównania z tiotropium jak i salmeterolem (wyniki analizy podstawowej) oraz pozostaje kosztowo efektywny przy założeniach przyjętych w

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
				ramach analizy wrażliwości.
Guillermo Ariza 2012	Kolumbia waluta: USD (\$) perspektywa: płatnika publicznego	Indakaterol (150 µg) versus salmeterol/flutykazon (50/500 µg dwa razy dziennie): IND 150 vs SAL/FLU Indakaterol (150 µg) versus formoterol/budezonid (9/320 µg dwa razy dziennie): IND 150 vs FOR/BUD Indakaterol (150 µg) versus tiotropium (18 µg): IND 150 vs TIO Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)	CEA, CUA; model Markowa; stany w modelu: wg postaci POChP klasyfikacji GOLD „łagodna” (I), „umiarkowana” (II), „ciężka” (III), „bardzo ciężka” (IV); w każdej z postaci możliwe dwa dodatkowe stany odpowiadające wystąpieniu zaostrzeń: „zaostrzenie ciężkie”, „zaostrzenie nie ciężkie” zgon Możliwe przejścia w modelu: (1) wystąpienie zaostrzeń ciężkich, (2) wystąpienie zaostrzeń nie ciężkich, (3) przejście do innej postaci POChP, (4) pozostanie w tym samym stanie lub (5) zgon. Długość cyklu – 3 miesiące, stopa dyskontowa = 5% (dla kosztów i efektów) horyzont czasowy: 5-letni horyzont czasowy	Horyzont 5-letni <u>LYG:</u> IND 150 vs SAL/FLU: 0,003 IND 150 vs FOR/BUD: 0,007 IND 150 vs TIO: nie podano <u>QALYG:</u> IND 150 vs SAL/FLU: 0,004 IND 150 vs FOR/BUD: 0,010 IND 150 vs TIO: nie podano <u>Koszt inkrementalny:</u> IND 150 vs SAL/FLU: - \$411 IND 150 vs FOR/BUD: - \$908 IND 150 vs TIO: nie podano <u>ICUR:</u> IND 150 vs SAL/FLU: IND 150 terapia dominująca IND 150 vs FOR/BUD: IND 150 terapia dominująca IND 150 vs TIO: \$2584/QALY <u>Wnioski:</u> Wyniki analizy wskazują, że zastąpienie salmeterolu+flutykazon lub formoterolu +budezonid przez indakaterol będzie prawdopodobnie skutkowało oszczędnościami w Kolumbjskim systemie ochrony zdrowia.
Price 2011	Niemcy waluta: EUR (€) perspektywa: płatnika publicznego	Indakaterol (150 µg) versus salmeterol (50 µg dwa razy dziennie): IND 150 vs SAL Indakaterol (150 µg) versus tiotropium (18 µg): IND 150 vs TIO Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)	CUA; model Markowa; stany w modelu: wg postaci POChP klasyfikacji GOLD „łagodna” (I), „umiarkowana” (II), „ciężka” (III), „bardzo ciężka” (IV); w każdej z postaci możliwe dwa dodatkowe stany odpowiadające wystąpieniu zaostrzeń: „zaostrzenie ciężkie”, „zaostrzenie nie ciężkie”, „zgon” Możliwe przejścia w modelu: (1) wystąpienie zaostrzeń ciężkich, (2) wystąpienie zaostrzeń nie ciężkich, (3) przejście do innej postaci POChP, (4) pozostanie w tym samym stanie lub (5) zgon. Długość cyklu – 3 miesiące, stopa dyskontowa = 3% (dla kosztów i efektów) horyzont czasowy: 3 lata	Horyzont 3-letni <u>QALY:</u> IND 150: 2,13; TIO: 2,12 <u>Zyskane QALY:</u> 0,008 IND 150: 2,13; SAL: 2,12 <u>Zyskane QALY:</u> 0,009 <u>Koszty:</u> IND 150: €2067; TIO: €2415 <u>Różnica kosztów:</u> - €348 IND 150: €2043; SAL: €2179 <u>Różnica kosztów:</u> - €136 <u>ICUR:</u> IND 150 vs TIO: IND terapia dominująca IND 150 vs SAL: IND terapia dominująca <u>Wnioski:</u> Dla przeprowadzonych porównań indakaterol w dawce 150 µg jest opcją kosztowo-efektywną, tj. pozostaje terapią bardziej skuteczną oraz tańszą.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania jest ocena opłacalności stosowania indakaterolu (preparat Onbrez Breezhaler) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Technika analityczna

- analiza koszty-konsekwencje,
- analiza koszty-użyteczność.

Porównywane interwencje

- IND 150 vs SAL,
- IND 300 vs FOR.

Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)
- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta).

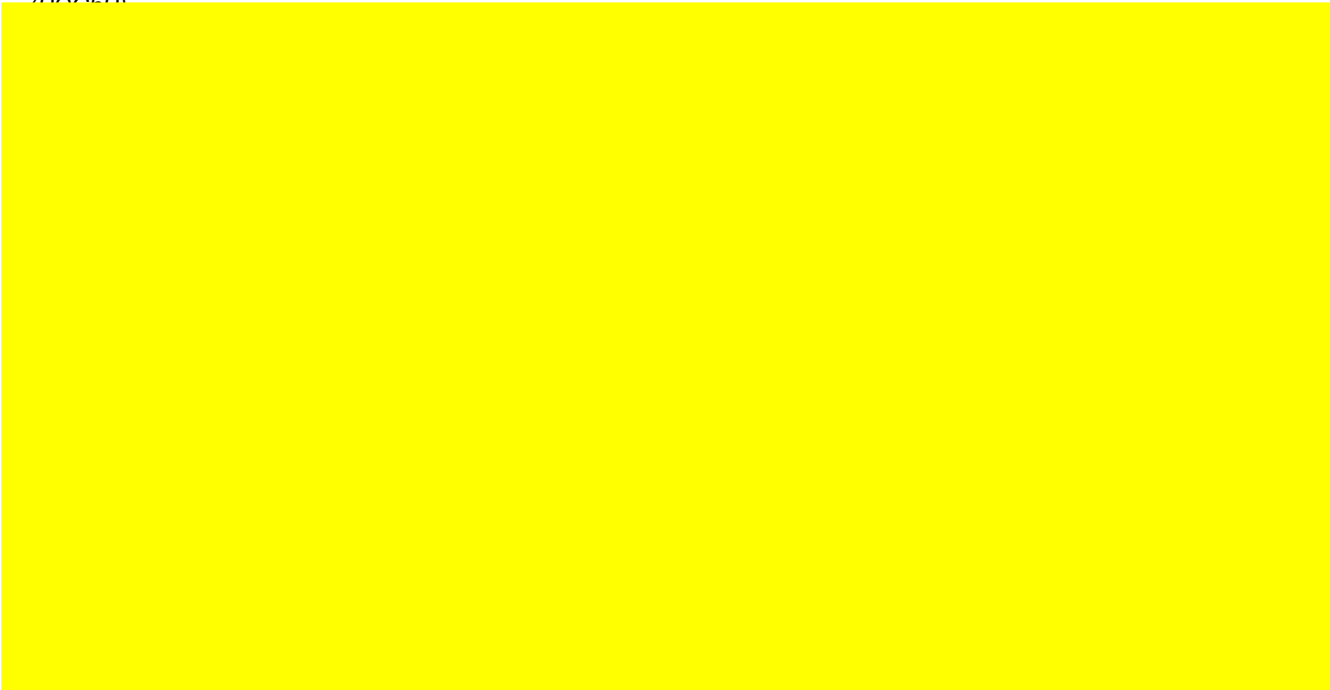
Horyzont czasowy

- dożywni horyzont czasowy (długość cyklu – 12 tygodni);

Dyskontowanie

- 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych – analiza podstawowa





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--	--	--

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia według wnioskodawcy

- *Należy zwrócić uwagę, że w praktyce stopnie zaawansowania POChP są ustalane, poza kryteriami spirometrycznymi, również na podstawie objawów podmiotowych, które nie są ściśle skorelowane z wartością FEV1 (...). Dlatego też rozkład pacjentów w poszczególnych stopniach ciężkości POChP może różnić się w rzeczywistości od tego skalkulowanego (na potrzeby modelowania przebiegu choroby) na podstawie danych z badań klinicznych.*
- *Ponadto w modelu wykorzystano pomiary (baseline i w 12 tyg. leczenia) wartości FEV1 z badań INVOLVE i INLIGHT 2 wykonywane przed podaniem leku rozkurczowego, podczas gdy klasyfikacja*

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

GOLD opiera się na pomiarach po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela. Dane te nie były jednak dostępne w badaniach dla wszystkich wymaganych w modelu wyników.

- Ekstrapolacja danych klinicznych poza horyzont badań RCT, która wiąże się z koniecznością przyjęcia pewnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się stałego ryzyka zaostrzeń POChP w długim horyzoncie.
- Roczny spadek czynności płuc przekłada się na tempo naturalnego postępu POChP; w analizie skalkulowany przy użyciu mediany czasu do progresji choroby. Oznacza to, że utrata czynności płuc musi osiągnąć wystarczająco duży poziom, aby pacjent przeszedł do kolejnego stopnia nasilenia choroby. Wykorzystanie mediany czasu do progresji choroby może wpłynąć na niedoszacowanie lub przeszacowanie efektu zdrowotnego. Ponieważ takie samo tempo spadku FEV1, w okresie długoterminowym, jest zastosowane do wszystkich ramion modelu wpływ ewentualnego niedoszacowania lub przeszacowania efektu zdrowotnego porównywanych interwencji nie jest znaczący na wyniki analizy w postaci współczynnika ICUR.
- Pewnym ograniczeniem analizy jest brak rozważenia wpływu wystąpienia zaostrzeń na stopień zaawansowania choroby. Jednakże nie było to możliwe ze względu na brak danych.
- W modelu nie rozważano bezpośrednio ryzyka zgonu z powodu wystąpienia epizodu zaostrzenia, uzależniając śmiertelność z powodu POChP od stopnia zaawansowania choroby (...). Jednakże biorąc pod uwagę częstsze występowanie ciężkich zaostrzeń oraz większą śmiertelność w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, można uznać, że ryzyko zgonu w przypadku ciężkich zaostrzeń jest pośrednio uwzględnione w modelu.
- Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniach włączonych do analizy klinicznej przyjęto, że częstość zaostrzeń jest jednakowa w każdym stopniu ciężkości POChP, a stany zaawansowania są zróżnicowane jedynie proporcją zaostrzeń ciężkich i pozostałych. Założenie to analizowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

	[redacted]				[redacted]			
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]				[redacted]			
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta, wynikających z rozpoczęcia refundowania produktów leczniczych Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 30 kaps. (indakaterolu maleinian w dwóch dawkach: 150 mcg, oraz 300 mcg), stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Populacja

[Redacted text block]

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Świadczeniobiorcy (pacjenta)

Horyzont czasowy

2-letni (od marca 2014 r. do lutego 2016 r.) – horyzont czasowy nie rozpoczyna się z początkiem roku kalendarzowego z uwagi na fakt, iż przy założeniu wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej zostanie on umieszczony na wykazie leków refundowanych na dzień 1 marca 2014 r.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: Brak refundacji indakaterolu maleinianu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela stosowanego w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP. Produkt leczniczy Onbrez Breezhaler dostępny na rynku, nier refundowany ze środków publicznych, natomiast wielkość oraz struktura prognozowanej sprzedaży produktów leczniczych z grupy limitowej 198.0 nie ulega zmianie;

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	[Redacted]	[Redacted]

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Leki z grupy limitowej 198.0 są refundowane z odpłatnością ryczałtową.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?		
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak danych NFZ dla ONB; ponieważ oceniany produkt leczniczy nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet



5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Poniższa tabela podaje oszacowania eksperta klinicznego, który odpowiedział na prośbę AOTM o przedstawienie liczby osób chorych na POChP w Polsce

Tabela 40. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
Prof. dr hab. n. med. Ryszarda	Liczba chorych na POChP w Polsce jest moim zdaniem przeszacowana Wyniki badań w Małopolsce opublikowane w: Niżankowska-Mogilnicka i wsp. w Pol Arch Med Wewn 2007 na podstawie których szacowana

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

<p>Chazan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>liczba chorych Polsce na POChP wynosi 3,8 mln osób, z czego około 2 miliony spełnia kryterium stadium II, lub bardziej zaawansowanej postaci choroby wg. GOLD 2006 czyli kryteria włączenia terapii podtrzymującej Wyniki tych badań odbiegają od bardziej wiarygodnych w mojej ocenie danych zawartych w Europejskiej Białej Księdze.</p> <p>Proponowałabym dane szacunkowe oprzeć właśnie na tym dokumencie Europejska Biała Księga Płuc, która ocenia że 4-6% populacji dorosłych cierpi z powodu klinicznie wyrażonych objawów POChP, co w Polsce stanowi około 1.2-1.5mln osób Szacuje się, że jedynie 1/3 z tej liczby przypadków jest zdiagnozowana, co oznacza około 500-600tys tysięcy pacjentów z rozpoznaniem POChP w stadium uzasadniającym włączenie terapii.</p> <p>Szacuje się, że około 1/3 z tej liczby przypadków jest zdiagnozowana, co oznacza około 600 tysięcy pacjentów z rozpoznaniem POChP w stadium uzasadniającym włączenie terapii podtrzymującej.</p> <p>Podobnie jak w innych krajach, odsetek zdiagnozowanych pacjentów objętych stałym leczeniem nie przekracza 50% (Ingebritsen TS i wsp. Chest 2013; 144(6): 1811-18), co oznacza około 300 tysięcy pacjentów regularnie przyjmujących leki rozszerzające oskrzela w monoterapii, lub w terapii skojarzonej.</p> <p>Jeśli zapadalność na POChP w Polsce szacuje się na około 16 przypadków rocznie na 100 tys. mieszkańców. to można się spodziewać moim zdaniem około 6 tys nowych chorych</p>
--	--

*podkreślenia własne analityka AOTM



[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne agencji

Nie dotyczy

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Cel analizy racjonalizacyjnej: wskazanie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej równej wzrostowi kosztów płatnika związanych z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Onbrez Breezhaler, wykazanych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, odnoszące się do analizowanego wskazania. Obie rekomendacje są oparte na wynikach przeglądu systematycznego dostępnych badań klinicznych,

wykonanego w bazie PubMed (GOLD 2013) oraz dodatkowo w bazach: Medline i Scopus, jak również z wykorzystaniem publikacji oraz metaanaliz Instytutu Cochrane'a (PTChP 2012).

Odnalezione rekomendacje kliniczne podają, iż indakaterol jest zaliczany do grupy leków LABA⁵ (długodziałających β_2 -agonistów), który z uwagi na swoje długo (powyżej 24 godz.) utrzymujące się działanie, jest podawany raz dziennie. Zgodnie z przedstawionymi w odnalezionych rekomendacjach dowodach naukowych, indakaterol charakteryzuje się m.in.: większym efektem rozszerzania oskrzeli, który utrzymuje się istotnie dłużej względem formoterolu, czy salmeterol.

Dokładny opis treści odnalezionych rekomendacji klinicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
GOLD 2013 Świat	Światowa strategia diagnozy, leczenie oraz zapobiegania POChP	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych w bazach, m.in. PubMed oraz konsensusie członków Komitetu Naukowego GOLD	Wytyczne te podają iż indakaterol jest podawanym raz dziennie β_2 -agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Ponadto zawierają one stwierdzenie, iż: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol w porównaniu do formoterolu, czy salmeterol oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium (poziom dowodów A); ▪ Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby (poziom dowodów B); ▪ Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo, jednakże w badaniach klinicznych obserwowano istotnie większą częstość występowania kaszlu po inhalacji indakaterolu względem placebo (odsetek chorych odpowiednio: 24% vs. 7%); Zakres dawek indakaterolu stosowanych u chorych na POChP: 75-300 mcg (przy użyciu inhalatorów proszkowych – DPI, ang. <i>dry powder inhalers</i>).
PTChP 2012 Polska	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych w bazach, m.in. MEDLINE, PubMed oraz Scopus.	Indakaterol to ultra długodziałający β_2 -agonista, podawany raz na dobę w dawce 150 lub 300 mcg/dawkę za pomocą inhalatora DPI. Ponadto wytyczne te podają, iż indakaterol działa jak LABA, jednak z uwagi na specyficzną budowę efekt w postaci rozszerzenia oskrzeli po jednorazowym podaniu trwa ponad 24 godz. Wykazano, że indakaterol podawany raz na dobę znamiennie w porównaniu z placebo oraz formoterolem (w 13 mies. badaniu klinicznym INVOLVE): <ul style="list-style-type: none"> ▪ zwiększał FEV1; ▪ zmniejszał duszność; ▪ zmniejszał zużycie leków doraźnych; ▪ redukował częstość zaostrzeń. Natomiast w porównaniu z salmeterolem (6 mies. badanie kliniczne INLIGHT 2): <ul style="list-style-type: none"> ▪ znamiennie poprawiał FEV1; ▪ jakość życia chorych.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTM, zidentyfikowano 5 zagranicznych rekomendacji (PTAC 2012, CADTH 2012, PBAC 2011, HAS 2010, SMC 2010) dotyczących finansowania wziewnego indakaterolu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z POChP. Wszystkie rekomendacje zagraniczne były pozytywne wobec finansowania produktów leczniczych zawierających indakaterol.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PHARMAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	Indakaterol (Onbrez Breezhaler) - leczenie pacjentów z POChP	<u>Zalecenia: rekomendacja pozytywna</u> Zarekomendowano uwzględnienie produktu leczniczego Onbrez Breezhaler w wykazie leków refundowanych pod warunkiem ustalenia ceny, przy której koszt leczenia indakaterolem będzie porównywalny z LABA.

⁵ Dokładny opis wskazań do stosowania leków z grupy LABA, zalecanych przez opisane rekomendacje kliniczne, znajduje się w podrozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Nowa Zelandia/ luty 2012		<p>Uzasadnienie: W uzasadnieniu powołano się na wyniki 7 badań klinicznych porównujących indakaterol z placebo, formoterolem, salmeterolem lub tiotropium a także wyniki 3 dodatkowych badań porównujących połączenie indakaterol+tiotropium ze stosowaniem tiotropium oraz badanie dotyczące bezpieczeństwa (w odniesieniu incydentów sercowo- lub naczyniomózgowych) dla porównania indakaterolu z placebo, formoterolem, salmeterolem lub tiotropium.</p> <p>Jakość dowodów oceniono jako dobrą dla skuteczności krótkoterminowej i średnioterminowej ocenianej względem placebo u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP wg GOLD. Zaznaczono, że nie ma dowodów skuteczności długoterminowej w progresji choroby, i nie ma dowodów dla łagodnej bądź bardzo ciężkiej postaci choroby.</p> <p>Zaznaczono, że z uwagi na fakt, iż indakaterol cechuje się takim samym bądź zbliżonym biologicznym i terapeutycznym działaniem do LABA, powinien być porównywany z LABA a nie z tiotropium.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Kanada/ sierpień 2012	Indakaterolu maleinian (Onbrez), dawka 75 µg* Leczenie pacjentów z POChP	<p>Zalecenia: rekomendacja pozytywna Zarekomendowano refundację produktu leczniczego Onbrez na warunkach podobnych do pozostałych LABA, w dawce indakaterolu nie przekraczającej 75 µg dziennie.</p> <p>Uzasadnienie: W 2 badaniach RCT obejmujących populację pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP, dla porównania indakaterolu w dawce 75 µg w z placebo odnotowano istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do poprawy w FEV1 (na korzyść indakaterolu). Dzienny koszt stosowania indakaterolu (75 µg raz dziennie) jest niższy od salmeterolu i porównywalny do formoterolu.</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Australia/ lipiec 2011	Indakaterol (Onbrez) dawka 150 µg oraz 300 µg - długotrwałe leczenie podtrzymujące skurczu oskrzeli i duszności związanych z POChP	<p>Zalecenia: rekomendacja pozytywna w odniesieniu do leczenia POChP. Zaznaczono, że indakaterol nie jest refundowany przez PBS w leczeniu astmy.</p> <p>Uzasadnienie: Pozytywną rekomendację (w ramach powtórnego rozpatrzenia wniosku), wydano na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów obejmującej porównanie indakaterolu z terapią skojarzoną flutikazonem i salmeterolem. Na podstawie przedstawionych wyników dla porównania pośredniego PBAC uznał że indakaterol dodany do tiotropium okazał się nie gorszy (<i>non-inferior</i>) od połączenia zawierającego flutikazon/salmeterol dodanego do tiotropium pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Uwaga analityków AOTM: W listopadzie 2010 roku PBAC wydał negatywną rekomendację dla produktu leczniczego Onbrez Breezhaler. W uzasadnieniu wskazano na niepewność co do miejsca indakaterolu w terapii pacjentów z POChP, a także obawy o bezpieczeństwo długotrwałego leczenia LABA bez wziewnych glikokortykosteroidów (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>), oraz brak danych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa indakaterolu z LABA/ICS.</p>
Haute Autorité de Santé (HAS) Francja/ 15 grudnia 2010	Onbrez Breezhaler dawka 150 µg oraz 300 µg - podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	<p>Zalecenia: rekomendacja pozytywna (poziom refundacji 65%)</p> <p>Uzasadnienie: W 4 randomizowanych badaniach wykazano istotną klinicznie przewagę indakaterolu względem placebo w zakresie poprawy funkcji płuc (FEV1) w okresie obserwacji 3-6 mies. W 2 randomizowanych badaniach wykazano: - istotną statystycznie przewagę indakaterolu względem salmeterolu w zakresie poprawy funkcji płuc (FEV) mierzonej 24 godziny po podaniu leku w okresie obserwacji 3 mies., jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna klinicznie - nie gorszą skuteczność indakaterolu względem tiotropium, w zakresie poprawy funkcji płuc (FEV) mierzonej 24 godziny po podaniu leku, w okresie obserwacji 3 mies.</p> <p>Profil bezpieczeństwa indakaterolu oceniono jako podobny do formoterolu, salmeterolu i tiotropium.</p>

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC)</p> <p>Szkocja/ 9 lipca 2010</p>	<p>Indakaterol dawka 150 µg oraz 300 µg (Onbrez Breezhaler) - podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc</p>	<p>Zalecenia: rekomendacja pozytywna</p> <p>Uzasadnienie: Wykazano istotnie większą poprawę funkcji płuc (FEV1) u pacjentów leczonych indakaterolem w porównaniu do placebo oraz innych długodziałających leków rozszerzających oskrzela w trakcie 12 tygodniowego okresu obserwacji. Wg oszacowań liczba pacjentów leczona indakaterolem w 1. roku będzie wynosić 1 910 pacjentów i wzrośnie w 5. roku do 3 742 pacjentów. Na podstawie wyliczeń producenta oszczędności ze stosowania indakaterolu zamiast tiotropium osiągną £48 tys. w 1. roku i wzrosną do £111 tys. w 5. roku. Stosowanie indakaterolu zamiast salmeterolu byłoby dla NHS Scotland kosztowo neutralne.</p>

*dawka zgodna z rejestracją w Kanadzie

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Onbrez Breezhaler w leczeniu POChP - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	GOLD 2013	+			zaliczany do LABA, podawany tylko przy użyciu inhalatora proszkowego (DPI), jego działanie utrzymuje się ponad 24 godz.
	Polska	PTChP 2012	+			zaliczany do LABA, podawany tylko przy użyciu inhalatora proszkowego (DPI), jego działanie utrzymuje się ponad 24 godz.
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PTAC, luty 2012	+			Brak
	Kanada	CADTH, sierpień 2012	+			Indakaterol w dawce 75 µg
	Australia	PBAC, lipiec 2011	+			Brak
	Francja	HAS, 15 grudnia 2010	+			Brak
	Szkocja	SMC, 9 lipca 2010	+			Brak

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 49. Opinie eksperta klinicznego w sprawie finansowania Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p>	<p><u>W opinii Prof. Chazan:</u></p> <p>Indakaterol należy do grupy leków rozkurczowych, które podstawową grupą leków stosowanych w POChP (zgodnie z zaleceniami GOLD ERS ATS oraz polskich towarzystw);</p> <p>Wyniki badań klinicznych, jak i przeglądów systematycznych /metaanaliz wskazują, że:</p> <p>1. Indakaterol w porównaniu z placebo zapewnia istotną statystycznie i klinicznie poprawę czynności płuc (o 170ml), zmniejsza ryzyko zaostrzeń (o 20%-30%); metaanaliza 17 RCT; u pacjentów z umiarkowaną i ciężką obturacją dróg oddechowych. (Wang 2012) zmniejsza dynamiczne rozdęcie płuc i zwiększa tolerancję wysiłku (Beeh 2011).</p> <p>2. Indakaterol w porównaniu do długo działających beta 2mimetyków, podawanych dwa razy na dobę (formoterol, salmeterol) poprawia: czynność płuc (FEV1 o 80ml), jakość życia (SGRQ o 21%) oraz kontrolę objawów (TDI o 61%) – wyniki przeglądu systematycznego, 5 RCT, z udziałem ok. 6 tys. pacjentów; (Rodrigo i Neffen 2012).</p> <p>3. Indakaterol w porównaniu z tiotropium podobnie wpływa na czynność płuc, zapewnia lepszą kontrolę objawów i jakości życia (Rodrigo 2012). Indakaterol zmniejsza zużycie leków doraźnych w porównaniu z placebo, LABA i tiotropium (Rodrigo 2012).</p> <p>4. Bezpieczeństwo i tolerancja indakaterolu są podobne do innych leków rozszerzających oskrzela (metaanaliza 23 RCT z udziałem 9441 pacjentów, w tym 400 otrzymywało indakaterol w dawkach 300 i 600mcg przez okres ponad 1 roku; Donohue 2011).</p> <p>5. System inhalacyjny (DPI Breezhaler) charakteryzuje się niskim oporem wewnętrznym i jest preferowany przez chorych. Charakterystyka systemu inhalacyjnego Breezhaler (Concept 1) opisana została w pracy Pavkov 2010, a preferencje pacjentów, dotyczące wyboru inhalatora Breezhaler w porównaniu z inhalatorem HandiHaler, opisano w publikacji badania INDEED: Chapman 2011.</p> <p>6. Dawkowanie leku (raz na dobę) wpływa na poprawę współpracy pacjenta, warunkującej wyniki terapii wziewnej. Szereg publikacji wskazuje, że uproszczenie schematu dawkowania leku wpływa na zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich (compliance) i zwiększa odsetek pacjentów regularnie stosujących leki (persistence) – Cramer 2007 i Bourbeau 2008.</p>	<p>„Indakaterol u chorych z POChP powinien być finansowany na równi z pozostałymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Indakaterol pozwala na uzyskanie większej poprawy czynności płuc, objawów przy jednoczesnym uproszczeniu schematu dawkowania w porównaniu z dotychczas stosowanymi beta2-mimetykami (salmeterolem i formoterolem), co dodatkowa zwiększa stosowanie się chorych do zaleceń leczenia. Potwierdzony profil bezpieczeństwa i tolerancji leku.”</p>

⁶ Na podstawie danych Eurostat za rok 2011 - za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach $\pm 15\%$ PKB per capita Polski (patrz komunikat AOTM: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

Ekspert, który przekazał własną opinię wypowiedział się za finansowaniem indakaterolu ze środków publicznych. Jako argumenty za finansowaniem ocenianego leku wymienił obszerne dowody naukowe pochodząca z badań pierwotnych, i jak opracowań wtórnych (przebiegów systematycznych oraz metaanaliz). Na ich podstawie wykazano, iż: „indakaterol pozwala na uzyskanie większej poprawy czynności płuc, objawów przy jednoczesnym uproszczeniu schematu dawkowania w porównaniu z dotychczas stosowanymi beta2-mimetykami (salmeterolem i formoterolem)”. Powyższe przynosi dodatkową korzyść w postaci zwiększenia stosowania się chorych do zaleceń dotyczących prowadzenia leczenia. Ponadto Ekspert podkreślił, iż oceniany produkt leczniczy ma potwierdzony profil bezpieczeństwa i tolerancji leku. Zaznaczył również, iż indakaterol należy do grupy leków rozkurczowych, które są zalecane przez GOLD oraz polskie organizacje, jako podstawowe leki stosowane w POChP.

Ekspert nie znalazł argumentów, które świadczyłyby przeciw finansowaniu produktu leczniczego Onbrez Breezhaler ze środków publicznych.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 31.10.2013 r., znak MZ-PLR-460-19873-1/MKR/13, dla dawki 150 mcg oraz MZ-PLR-460-19872-1/MKR/13, dla dawki 300 mcg, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych (odpowiednie do znaków zleceń):

- Onbrez Breezhaler 150 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397;
- Onbrez Breezhaler 300 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738472.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, wnioskowane produkty lecznicze mają być finansowane we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Oceniany produkt leczniczy Onbrez Breezhaler stanowi po raz drugi przedmiot oceny AOTM. Pierwszy raz był oceniany w listopadzie 2010 r. w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz w ciężkiej postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowanej badaniem spirometrycznym z wartością FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, jako świadczenia gwarantowanego, decyzją Rady Konsultacyjnej wydano wówczas stanowisko negatywne.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

Nowo proponowany podział POChP uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV1, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W ten sposób powstają 4 kategorie oceniające POChP:

- A.Kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC \leq 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 \geq 50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- B.Kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC \geq 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT \geq 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 \geq 50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- C.Kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC \leq 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

D.Kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 $< 50\%$ w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD 2013) długodziałający $\beta 2$ -agoniści w postaci wziewnej są stosowane w każdej kategorii zaawansowania POChP (w kategorii A są lekami drugiego wyboru) u chorych mających duszność, jako leki samodzielne lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela (cholinolitykami oraz teofiliną) lub wziewnymi glikokortykosteroidami (w kategorii zaawansowania C lub D). Powyższe jest zgodne ze schematem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc.

Warto ponadto podkreślić, iż wszystkie wytyczne wśród długodziałających $\beta 2$ -agonistów wymieniają: formoterol oraz salmeterol (leki wybrane przez autorów przedłożonej analizy jako komparatory dla ocenianego produktu leczniczego), natomiast w wytycznych GOLD 2013 oraz PTChP 2012 wymieniono również indakaterol.

Indakaterolu maleinian należy do grupy LABA. W Polsce obecnie refundowane są następujące salmetreol i formoterol z grupy LABA oraz długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium z grupy LAMA

Skuteczność kliniczna

Dołączona do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT, porównujących indakaterol do formoterolu (próby kliniczne INVOLVE oraz INHANCE) oraz salmeterolu (próby INLIGHT2 i INSIST). Do badań włączano pacjentów ze zdiagnozowaną POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego wg wytycznych GOLD. Populację stanowili pacjenci rasy kaukaskiej (zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia) natomiast dawkowanie ocenianej interwencji we włączonych badaniach było zgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Onbrez Breezhaler.

Do przeglądu włączono 4 badania z randomizacją, z okresem obserwacji od 12 tygodni do 52 tygodni. Ocenianymi punktami końcowymi były: nasilenie dolegliwości pacjentów m.in. poprzez pomiar wskaźników spirometrycznych (FEV1), jakość życia (za pomocą kwestionariusza SGRQ), stopień nasilenia duszności przy użyciu indeksu TDI oraz zdarzenia niepożądane. Autorzy analizy we włączonych do przeglądu badaniach, w przypadku oceny parametrów spirometrycznych (FEV1) za różnicę istotną kliniczną pomiędzy analizowaną interwencją, a placebo uznali wartość 120 ml. Natomiast ze względu, iż w analizowanych badaniach nie przedstawiono informacji o różnicy znamiennej klinicznie pomiędzy IND, a aktywnym komparatorem ustalili ją na poziomie od 40 ml do 60 ml.

Wyniki dla porównania IND vs FOR

Ocena parametrów spirometrycznych (FEV1): W badaniu INVOLVE wyniki w obu grupach (IND 300 vs FOR) w zakresie punktu końcowego *through* FEV1 wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interwencji w zakresie poprawy parametru czynności płuc. Wyniki nie były istotne statystycznie jedynie dla porównania po 24 godzinach. Ponadto w badaniu INVOLVE oceniano także średnią zmianę *through* FEV1 po 12 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości na początku badania, gdzie odnotowano większą średnią zmianę *through* FEV1 w grupie leczonej IND 300 w porównaniu do grupy otrzymującej FOR, różnica ta była istotna statystycznie. Ponadto w wynikach dla badania INSIST autorzy wskazali, iż różnica średnich końcowych dla *through* FEV1 w 12 tygodniowym okresie obserwacji wynosiła 60 ml (95%CI:37;82) dla $p < 0,001$ na korzyść indakaterolu.

Pole pod krzywą AUC (FEV1): W badaniu INHANCE kolejnym ocenianym punktem końcowym było AUC (1-4h) FEV1 po 2 tyg. obserwacji, wyniki przedstawiono jako różnice w grupie otrzymującej aktywne leczenie względem placebo. Odnotowane różnice pomiędzy IND, a FOR po 2 tyg. obserwacji niezależnie od dawki IND były porównywalne. Natomiast w badaniu INVOLVE większe pole pod krzywą dla FEV1 odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących indakaterol, zaś wyniki znamienne statystycznie na korzyść IND ($p < 0,05$) odnotowano dla wartości AUC mierzonego od 5 min. do 11 h i 45 min. W analizie wnioskodawcy przedstawiono także dla badania INVOLVE wyniki dla punktu końcowego maksymalna wartość FEV1 (peak FEV1) po 12 tygodniach terapii, wyniki dla podgrupy pacjentów, w której pomiary wykonywano w serii punktów czasowych w czasie 24 h od podania leku nie były istotne statystycznie.

Ocena nasilenia duszności wg TDI: Ocena wartości wskaźnika TDI w badaniu INVOLVE dokonywana była po 12 i 52 tyg. leczenia, a wyższy wyniki oznaczał lepsze funkcjonowanie układu oddechowego, za klinicznie

istotną poprawę kontroli duszności uznawano różnicę wynoszącą 1 punkt lub więcej. Wyniki istotny statystycznie uzyskano dla porównania IND vs FOR po 12 tygodniach leczenia, natomiast wynik w przypadku 52 tygodniowego okresu obserwacji nie był znamieny statystycznie. Natomiast wynik dotyczący oceny stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI (tj. różnica średnich końcowych) otrzymany w badaniu INSIST był istotny statystycznie dla 12 tygodniowego okresu obserwacji jednakże nie przełożył się na istotną klinicznie poprawę duszności względem salmeterolu MD=0,64 (95%CI:0,13;1,15), gdyż zmiana istotna klinicznie to zmiana o co najmniej 1 pkt.

Ocena jakości życia: Wyniki obydwu grup (IND 300 vs FOR) w zakresie punktu końcowego ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interwencji dla tego punktu końcowego. W żadnym punkcie czasowym nie odnotowano znamiennej (statystycznie lub klinicznie) przewagi jednej z interwencji, ponieważ za klinicznie istotną przyjęto różnicę ≥ 4 pkt.

Zaostrzenia POChP: W badaniu INVOLVE przedstawiono wyniki porównań dla IND 300 vs PLC [HR = 0,77 (95%CI: 0,606; 0,975)] oraz FOR vs PLC [HR=0,77 (95%CI: 0,605; 0,981)], przy czym nie uzyskano wyników istotnych statystycznie dla porównania IND vs FOR. Iloraz szans obliczony przez autorów analizy także nie był znamieny statystycznie dla porównania IND 300 vs FOR.

Wyniki dla porównania IND vs SAL

Oceny parametrów spirometrycznych (FEV1): Dla porównania IND 150 vs SAL w badaniu INLIGHT 2 różnica średnich końcowych wartości *trough* FEV1 była istotna statystycznie zarówno w krótkim (12 tyg.) jak i dłuższym (26 tyg.) okresie obserwacji na korzyść indakaterolu.

Pole pod krzywą AUC (FEV1): W badaniu INSIST różnice średnich końcowych wartości AUC dla parametru FEV1 dla populacji *full analysis set* były wyższe w grupie indakaterolu dla wszystkich pomiarów oraz różnica ta była istotna statystycznie. Ponadto różnica średnich końcowych wartości AUC dla FEV1 w przedziale czasowym od 5 min do 11h 45 min po porannej dawce leku dla populacji *per protocol* dla analogicznego okresu obserwacji była także istotna statystycznie na korzyść IND 150.

Ocena nasilenia duszności wg TDI: Wynik dotyczący oceny stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI (tj. różnica średnich końcowych) otrzymany w badaniu INSIST był istotny statystycznie dla 12 tygodniowego okresu obserwacji, jednakże nie przełożył się na istotną klinicznie poprawę duszności względem salmeterolu [MD=0,64 (95%CI:0,13;1,15)], gdyż zmiana istotna klinicznie to zmiana o co najmniej 1 pkt.

Otrzymana różnica średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu INLIGHT 2 w czasie 12 tygodni terapii była większa w grupie IND w porównaniu do wyników grupy chorych przyjmującej SAL (różnica istotna statystycznie), natomiast różnica średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej w 26 tygodniu badania była nieistotna statystycznie, powyższe wyniki nie były istotne klinicznie.

Ocena jakości życia: Wyniki dla porównania IND 150 vs SAL wskazują na większą średnią zmianę w stosunku do wartości początkowej w ogólnej ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ u pacjentów z grupy IND, jednakże tylko wynik dotyczący oceny po 12 tyg. terapii jest znamieny statystycznie.

Zaostrzenia POChP: W badaniu INLIGHT2 przedstawiono wyniki porównań dla IND 150 vs PLC [HR = 0,78 (95%CI: 0,55; 1,12)], różnica pomiędzy grupami nie była zamienna statystycznie, zaś różnica w częstości występowania zaostrzeń choroby pomiędzy SAL vs PLC [HR = 0,66 (95%CI: 0,45; 0,96)] była istotna statystycznie.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca przedstawił ponadto wyniki analizy skuteczności praktycznej, gdzie w ramach niesystematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje dotyczące praktycznych korzyści z zastosowania produktu leczniczego Onbrez Breezhaler. Były to badanie obserwacyjne, oceniające wpływ częstości podawania leków wziewnych w POChP na stosowanie się pacjentów do zaleceń dawkowania (Toy 2011) oraz dwie publikacje opisujące badania oceniające parametry inhalatora Breezhaler (Pavkov 2008, Pavkov 2010).

W publikacji Toy 2011 w największym stopniu do zaleceń stosowali się pacjenci stosujący lek dawkowany 1 raz dziennie (średnia PDC: 43,3%), gorzej pacjenci przyjmujący leki wymagające dawkowania 2, 3 i 4 razy dziennie (odpowiednio: 37,0%, 30,2% i 23,0%). Opisany wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Rezultaty cytowanego badania były zgodne z innymi, cytowanymi przez autorów badaniami, oceniającymi analogiczne zależności u pacjentów cierpiącymi na inne choroby przewlekłe (np. nadciśnienie), jak również wynikami badań oceniających stopień *adherence* w leczeniu poszczególnymi lekami wziewnymi w POChP.

Natomiast z wyników badań przedstawionych w publikacjach Pavkov 2008 i Pavkov 2010 wynika, że inhalator typu Breezhaler jest inhalatorem niskooporowym, stosowanym w szerokiej populacji pacjentów z POChP, umożliwiającym dostarczenie stabilnej dawki i frakcji cząstek drobnych, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby i przepływu wydechowego.

Bezpieczeństwo stosowania

W głównej analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg.

Zgodnie z treścią ChPL Onbrez Breezhaler do najczęstszych działań niepożądanych przy stosowaniu zalecanych dawek tego leku należą: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,2%), kaszel (8,2%), bóle głowy (3,7%) i skurcze mięśni (3,5%). Działania te w przeważającej większości miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a częstość ich występowania zmniejszała się podczas kontynuowania terapii.

Wg informacji z ChPL Podczas stosowania zalecanych dawek produktu Onbrez Breezhaler, działania niepożądane u pacjentów z POChP wykazywały nieistotne klinicznie cechy pobudzenia receptorów beta2. Średnia zmian częstości pracy serca wynosiła mniej niż jedno uderzenie na minutę, tachykardia nie była często obserwowana i zgłaszano ją z podobną częstością jak podczas stosowania placebo. Nie wykrywano istotnego wydłużenia odstępów QTcF w porównaniu z placebo. Częstość występowania zauważalnych odstępów QTcF [tzn. >450 ms (mężczyźni) oraz >470 ms (kobiety)] oraz ilość zgłoszeń występowania hipokaliemii była podobna jak w przypadku placebo. Średnie maksymalne zmiany stężenia glukozy we krwi były podobne dla produktu Onbrez Breezhaler oraz placebo.

Wyniki dla porównania IND vs FOR

Częstość rezygnacji z badania w badaniu INHANCE była zbliżona w obydwu grupach. Natomiast częstość wystąpienia zgonów w badaniu INVOLVE była wyższa w grupie FOR w porównaniu do grupy IND (1,15% vs 0,23%). Obliczone w analizie Wnioskodawcy ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były zbliżone w obydwu porównywanych grupach w badaniu INVOLVE. Jedynie pogorszenie choroby było nieznacznie wyższe w grupie FOR w porównaniu do grupy IND (3,9% vs 1,1%). Obliczony w analizie Wnioskodawcy iloraz szans dla tego punktu końcowego jest znamienny statystycznie OR=0,28(95%CI:0,08;0,81) (na korzyść IND)

Częstość zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach była zbliżona, najczęstszym zdarzeniem niepożądany obserwowany w badaniu INHANCE był ból głowy, jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie IND 150 niż w grupie FOR (6,4% vs 5,4%). Kolejnym zdarzeniem niepożądany pod względem częstości występowania w tym badaniu był kaszel, który częściej obserwowano w grupach IND 150 oraz IND 300 w porównaniu do FOR (odpowiednio 5,4% vs 0,9% oraz 1,8% vs 0,9%).

Najczęstszym działaniem niepożądany raportowanym w badaniu INVOLVE było pogorszenie POChP, częstość jego raportowania była nieznacznie wyższa w grupie IND w porównaniu do grupy FOR (32,5% vs 30,9%). Ponadto działaniem niepożądany które zgłaszano częściej w grupie IND niż w grupie FOR był kaszel (odpowiednio 7,3% vs 3,9%). Wartość OR, obliczona przez autorów AKL dla tego punktu końcowego wynosi 1,94 (95%CI:10,3;3,78). Jest to wynik znamienny statystycznie.

Autorzy analizy Wnioskodawcy przedstawili ponadto ocenę parametrów laboratoryjnych i życiowych podczas 2 tyg. terapii. W badaniu INHANCE częstość występowania nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych była zbliżona w obydwu grupach IND i FOR.

Wyniki dla porównania IND vs SAL

W badaniu INSIST podczas 12 tygodniowego okresu obserwacji odnotowano 3 przypadki zgonów, z czego 2 (0,35%) w grupie IND oraz 1 (0,18%) w grupie SAL. W zakresie rezygnacji z badania odnotowane odsetki były porównywalne w obydwu grupach.

W badaniu INLIGHT w czasie 26 tygodni terapii odnotowano jeden przypadek zgonu (0,3%) w grupie IND. Był on spowodowany zatrzymaniem akcji serca. Ponadto w obu grupach odsetek rezygnacji z udziału w badaniu był porównywalny. Obliczone w analizie Wnioskodawcy ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

W badaniu INSIST podczas 12 tygodniowego okresu obserwacji odnotowano wyższy odsetek poważnych działań niepożądanych ogółem w grupie IND w porównaniu do grupy SAL (odpowiednio 3,6% vs

w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

2,8%), wyniki w próbie INLIGHT2 były analogicznej tj. wyższe w grupie IND w porównaniu do grupy SAL (7,8% vs 5,7%).

W badaniu INSIST najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia oddechowe oraz ADR ze strony klatki piersiowej, odpowiednio: 11,6% w grupie SAL vs 10,6% w grupie IND.

W badaniu INLIGHT2 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: pogorszenie choroby oraz zapalenie nosogardzieli. Poroszenie POChP w grupie IND występowało częściej w porównaniu do grupy przyjmującej SAL (18,2% vs 15,3%). Natomiast w przypadku zapalenia nosogardzieli odnotowano wyższy odsetek występowania w grupie SAL w porównaniu do grupy IND (8,7% vs 7,3% odpowiednio). Ponadto autorzy badania INLIGHT2 badali epizody kaszlu po podaniu leku, w grupie IND odnotowano 17,6% pacjentów natomiast w grupie SAL 0,9%, a iloraz szans wskazany w analizach wnioskodawcy wynosił 23,46 (95%CI:7,48;117,94), wynik ten był znamieny statystycznie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności stosowania indakaterolu (Onbrez Breezhaler) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności, w horyzoncie czasowym dożywoć.



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Onbrez Breezhaler stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

(POChP). Oceniana technologia medyczna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych. Oceny dokonano w perspektywie płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz w perspektywie pacjenta, uwzględniającej koszty ponoszone przez chorych. Dane o skuteczności Onbrez Breezhaler zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTM, zidentyfikowano 5 zagranicznych rekomendacji (PTAC 2012, CADTH 2012, PBAC 2011, HAS 2010, SMC 2010) dotyczących finansowania wziewnego indakaterolu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z POChP. Wszystkie rekomendacje zagraniczne były pozytywne wobec finansowania produktów leczniczych zawierających indakaterol.

12. Źródła

Problem decyzyjny

ChPL Onbrez Breezhaler	Charakterystyka Produktu Leczniczego Onbrez Breezhaler 150mcg oraz 300 mcg
PTChP 2012	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220–254
Szczeklik 2012	Gajewski P. red., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna 2012

Rekomendacje kliniczne

GOLD 2013	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013). www.goldcopd.org/ .
ICSI 2013	Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013. Anderson B. et al., https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf
PTChP 2012	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220–254

Opracowania wtórne

Chung 2013	Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam WW, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and metaanalysis. PLoS One 2013;8(8):e70784
Decramer 2013	Decramer M, Dahl R, Kornmann O, Korn S, Lawrence D, McBryan D. Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. Respir Med 2013 Feb;107(2):223-32
Jiang 2013	Jiang FM, Liang ZA, Zheng QL, Wang RC, Luo J, Li CT. Safety and efficacy of 12-week or longer indacaterol treatment in moderate-to-severe COPD patients: a systematic review. Lung 2013 Apr;191(2):135-46.
Jones 2011	Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. Respir Med. 2011 Jun;105(6):892-9.
McKeage 2012	McKeage K. Indacaterol: a review of its use as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Drugs 2012 Mar 5;72(4):543-63.
Prescrire 2011	Indacatérol (ONBREZ BREEZHALER), Un bêta-2 stimulant de longue durée d'action, sans plus dans la BPCO; La Revue Prescrire, maj 2011, tom 31 N° 331, str. 328-332
Rodrigo 2012	Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting (beta)-agonists for stable COPD: A systematic review. Chest 2012;142(5):1104-10.

Analiza kliniczna

INHANCE (Barnes 2010)	Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M, et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23(3):165-71.
INLIGHT 2 (Kornmann 2011)	Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; on behalf of the INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. Eur Respir J. 2011 Feb;37(2):273-279.
INSIST (Korn 2011)	Korn S., Kerwin e., Atis S. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. Respiratory Medicine 2011, 105, 719-726.
INVOLVE (Dahl 2010)	Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled (beta)2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010;65(6):473-9.
Mahler 2005	Donald A. Mahler, Theodore J. Witek Jr., The MCID of the Transition Dyspnea Index is a Total Score of One Unit; COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2:99–103
Pavkov 2008	Pavkov R, Singh D, Reitveld I. Concept1 (a new single dose dry powder inhaler) peak inspiratory flow rate study with COPD patients. Respiratory Drug Delivery 2008, Vol 3, pp 683-686
Pavkov 2010	Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, Walter B, Ziegler D, Dalvi M, Dederichs J,

Rietveld I. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin.* 2010 Nov;26(11):2527-33

Toy 2011 Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med.* 2011 Mar;105(3):435-41.

Rekomendacje refundacyjne

CADTH 2012 http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Onbrez_Aug-20-12_e.pdf (data dostępu 18.12.2013)

HAS 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/onbrez_breezhaler_-_ct_-_8861.pdf (data dostępu 18.12.2013)

PBAC 2010 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/42F42C023C27A1DDCA257BF00019394F/\\$File/ndacaterol%20ONBREZ%20BREEZHALER%20Novartis%20PSD%205-9%202010-11%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/42F42C023C27A1DDCA257BF00019394F/$File/ndacaterol%20ONBREZ%20BREEZHALER%20Novartis%20PSD%205-9%202010-11%20FINAL.pdf) (data dostępu 18.12.2013)

PBAC 2011 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/62ECF439B68ADA3ACA257BF0001C10A3/\\$File/ndacaterol%20ONBREZ%20Novartis%20PSD%207-7%202011-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/62ECF439B68ADA3ACA257BF0001C10A3/$File/ndacaterol%20ONBREZ%20Novartis%20PSD%207-7%202011-07%20FINAL.pdf) (data dostępu 18.12.2013)

PTAC 2012 <http://www.pharmac.govt.nz/2012/04/20/2012-02%20PTAC%20web%20minutes.pdf> (data dostępu 18.12.2013)

SMC 2010 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/indacaterol_Onbrez_Breezhaler_FINAL_June_2010_for_website_Amen_ded_041010.pdf (data dostępu 18.12.2013)

Analiza ekonomiczna/ wpływu na system ochrony zdrowia

Górecka 2012 Górecka D., Jassem E., Pierzchała W., Śliwiński P. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 3: 220-254.

Guillermo Ariza 2012 Guillermo Ariza J, Thuresson P-O, Machnicki G, Mungapen L, Kraemer M, Asukai Y, Giraldo LF. The Cost-Effectiveness and Budget Impact of Introducing Indacaterol into the Colombian Health System. *Value in Health Regional Issues* 1 (2012) 165–171.

Niżankowska-Mogilnicka (badanie BOLD) 2007 Niżankowska-Mogilnicka E., Mejza F., Buist A. S., Vollmer W. M., Skucha W., Harat R., Pająk A., Gąsowski J., Frey J., Nastalek P., Twardowska M., Janicka J., Szczekiel A. Częstość występowania POChP i rozpowszechnienie palenia tytoniu w Małopolsce – wyniki badania BOLD w Polsce. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2007; 117

Pływaczewski 2003 Pływaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zielinski J. Prevalence of COPD in Warsaw population. *Pneumonol Alergol Pol.* 2003; 71: 329-335 (abstrakt)

Price 2011 Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, Peters L, Neidhardt K, Gantner T. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med.* 2011 Nov;105(11):1635-47.

Price 2013 Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, Malcolm B, Radwan A, Keyzor I. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013 Jun;11(3):259-74.

Rutten-van Mólken 2007 Rutten-van Mólken M, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ* (2007) 8: 123–135.

Siątkowska 2010 Siatkowska H., Kozielski J., Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 2: 112–120.

13. Załączniki

Zal. 1. Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc; [redacted]

Analiza ekonomiczna indakaterolu (preparatu Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, [redacted]

Zal. 3. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indakaterolu maleinian), [redacted], [redacted].

Zal. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Onbrez Breezhaler® (indakaterolu maleinian) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [redacted].

[redacted]